Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts der Universität Tübingen

Quantitative Auswertung von dynamischen Hirnszintigrammen nach i. v. Applikation von $^{99m}TcO_4$ ––– ein Rechner–Programm für die Routineauswertung mit Ergebnissen

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Hans–Günther Mergenthaler
aus Stuttgart

1979

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts der Universität Tübingen

Quantitative Auswertung von dynamischen Hirnszintigrammen nach i. v. Applikation von $^{99m}TcO_4$ --- ein Rechner–Programm für die Routineauswertung mit Ergebnissen

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Hans–Günther Mergenthaler
aus Stuttgart

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. U. Feine

Gedruckt bei Fa. H.-J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

Herrn Professor Dr. U. Feine danke ich für seine freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit. Nicht zuletzt meine von ihm in die Wege geleitete und unterstützte Teilnahme an einem PDP-11-Programmierkurs bei der Firma Digital-Equipment Corp. in München ermöglichte mir die vorliegende Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Dr. W. Müller-Schauenburg, der den Fortgang der Arbeit stets hilfsbereit verfolgte.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0002

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	2
2.1. dynamische Hirnszintigraphie - alte Tübinger Methode	2
2.1.1. Gewinnung der Rohdaten	2
2.1.2. systemeigene Auswertung	3
2.1.3. Problemstellung	5
2.2. Literaturüberblick	6
2.2.1. Oldendorf-Technik	6
2.2.2. weitere Kurvenauswertungen	15
2.2.3. Injektionstechniken	25
2.3. Programmaufbau der neuen Tübinger Methode	26
2.3.1. relative und absolute Extremwertversuche	26
2.3.2. Differentiationsverfahren zur Carotisauswertung	28
2.3.3. Differentiationsverfahren zur Hemisphärenauswertung	32
2.3.4. das Programm CHI 001=HIR 1	35
3. Ergebnisse	38
3.1. Injektionsversuche	38
3.2. Untersuchung des Differentiationsverfahrens bei der Carotisauswertung	39
3.3. Normalwerte bei "o.B."-Studien	42

	Seite
4. Diskussion	48
4.1. Kritik zur Methode	48
4.2. Schlußbetrachtung	53
5. Zusammenfassung	54
6. Anhang	56
6.1. Flußdiagramme	57
6.2. Listing des Programms	64
6.3. Beispiel einer Auswertung	67
7. Literaturverzeichnis	68

1. Einleitung

Mit der Einführung der Szintillationskamera in die nuklearmedizinische Diagnostik erschloß sich ein weites Feld neuer Untersuchungsverfahren (1). Außer der statischen Aufzeichnung und funktioneller Studien von verschiedenen Organen ergab sich die Möglichkeit, rasche dynamische Abläufe im Menschen zu verfolgen. So kann z.B. die Blutzirkulation in einzelnen Organen ("flow studies") sichtbar gemacht werden. Im Gegensatz zu den angiographischen Techniken sind hier jedoch selektive Gefäßuntersuchungen bei einer intravenösen Injektion wegen dem relativ geringen Auflösungsvermögen der Gammacamera nicht möglich. Dies bedeutet, daß diskrete Lumeneinengungen mit der Isotopenangiographie nicht erfaßt werden können. Jedoch erlauben Zeit-Aktivitäts-Verteilungen, besonders im rechts-links-Vergleich, eine grobe Abschätzung der Organdurchblutung. Dieses Verfahren wird durch Kopplung der Szintillationskamera mit einem Computer entscheidend erleichtert.

Nach einer kurzen Darstellung des Hirnuntersuchungsmodus in der Nuklearmedizinischen Abteilung in Tübingen folgt ein Überblick über die gegenwärtigen Auswertungsvorschläge in der einschlägigen Literatur. Danach wird der Aufbau eines Auswertungsprogrammes beschrieben, es werden die damit erzielten Ergebnisse in der Routineuntersuchung dargelegt und anschließend diskutiert.

2. Methodik

2.1. dynamische Hirnszintigraphie

2.1.1. Gewinnung der Rohdaten

Die Untersuchung erfolgt an einer Gammacamera (Picker Dynacamera 2), die mit einem PDP-11-Rechner (Digital Equipment Corp., Maynard, Mass. USA) über das systemeigene "Gamma-11-Programm" on-line gekoppelt ist. Magnetplatten speichern die übertragenen Daten.

Normalerweise liegt der Patient mit dem Kopf nahe unterhalb des γ-Camera-Detektors und möglichst weit an dessen oberem Rand, so daß auch die großen Halsgefäße erkannt werden können. Die dynamische Hirnstudie wird mit der normalen Hirnscan-Dosis an Technetium 99m durchgeführt: der Patient erhält 1mCi 99m Technetium-Pertechnetat ($^{99m}TcO_4$) pro 10 kg Körpergewicht in einem möglichst geringen Volumen, so daß damit ein einigermaßen kompakter Bolus gewährleistet ist.

Nach dem Vorbereitungsdialog mit dem Computer, bei dem dieser Patientennamen und sonstige interessierende Parameter abruft, wird unter dem Cameradetektor die Aktivität rasch in eine Cubitalvene inji-

ziert. Von einer zweiten Person wird gleichzeitig mit der Injektion das Camera-Rechner-System gestartet: jetzt werden 40 sec lang die Impulse über je 0,5 sec akkumuliert und im Rechner in einer 64x64 Matrix gespeichert.

Über die genauere Verfahrensweise vgl. Lusins und Katz (24) sowie bei Silfverskiöld et al. (49).

2.1.2. systemeigene Auswertung

Mit Hilfe des "Gamma-11-Systemprogramms" wird nach Beendigung der Untersuchung die gespeicherte Information wieder abgerufen und auf einem Bildschirm dargestellt.

Die einzelnen 0,5 sec Integrationsbilder werden so addiert, daß sich die verschiedenen Durchflußphasen deutlich darstellen: arterielle Phase, kapilläre Phase, frühe venöse und späte venöse Phase. Zur Dokumentation werden von allen Phasen Polaroid-Bilder gefertigt.

Zur Aufstellung von cpm-Zeit-Kurven[1] werden die rechten und linken Carotis-Jugularis-Gebiete, die beiden Media-Verteilungsgebiete und meist der Sinus sagittalis markiert. Der Computer integriert die während 0,5 sec akkumulierten Impulsraten für das

[1] cpm = counts per minute

markierte Gebiet und errechnet daraus die Kurven. Sie werden auf einem Bildschirm dargestellt (vgl. Fig.2 und (24)).

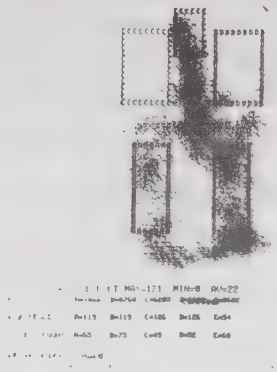


Fig. 1: regions of interest

Fig. 2: ROI-Kurven: Carotis, Media, Sinus

2.1.3. Problemstellung

Es war mein Ziel, mit der vorliegenden Arbeit, ausgehend von den oben beschriebenen ROI-Kurven[1], für die Diagnostik relevante Parameter herauszufinden, sie über ein zu erstellendes Focal-11-Programm aus den Kurven zu berechnen und zu dokumentieren. Dazu-hin war deren klinische Aussagekraft abzuklären, um so, neben den Polaroid-Bildern der verschiedenen Durchblutungsphasen und den ROI-Kurven, dem Kliniker weitere Information aus der Untersuchung zu geben. Außer dem relativ deutlichen Media-Durchfluß sollte dabei vor allem auch der Carotis-Durchfluß besser charakterisiert werden. Dieser wird von der γ-Camera wegen der engen topographischen Beziehung zur Vena jugularis interna und wegen dem geringen Auflösungsvermögen der Camera nur als "Carotis-Jugularis-" oder selbst als "Carotis-Jugularis-Vertebralis"-Durchfluß erkannt (40,47). Dies bedeutet, daß die "Carotis-ROI-Kurve" den gesamten arteriellen Ein- und venösen Ausfluß in diesem Gebiet während der 40 sec darstellt. Es war also ein Verfahren gewünscht, das unter anderem den arteriellen Teil dieser Gesamtkurve beschreibt und trotzdem gleichzeitig eine einfache und schnelle Analyse gewährleistet.

[1] ROI = region of interest

2.2. Literaturübersicht

Mehrere Autoren haben Radioisotope als Indikatoren des menschlichen "brain blood flow" angewandt. Es bestehen gegenwärtig drei verschiedene Möglichkeiten der dynamischen Hirnuntersuchung mit Radioisotopen: einmal die Inhalation eines diffusiblen Isotops, dann die Applikation über Carotis-Punktion und schließlich die intravenöse Injektion eines nicht ins Parenchym diffundierenden Tracers.

Im folgenden wird nur letztere berücksichtigt.

2.2.1. Oldendorf-Technik

Erste Studien zur Messung der Hirndurchblutung mit einem (zumindest in der ersten Hirnpassage) nicht-diffusiblen Radioisotop und externer Aufnahmetechnik wurden zu Beginn der 60-er Jahre von Oldendorf und Mitarbeiter (31,32,33,34,35,36,38) durchgeführt. Sie registrierten 1 min lang, nach i.v. Injektion von 131-J-Hippuran, kontinuierlich die Anreicherung des Isotops in jeder Hemisphäre über zwei Szintillationsdetektoren und beurteilten die so erhaltenen Impuls-Zeit-Kurven absolut und im rechts-links-Vergleich nach folgenden Gesichtspunkten (Fig.3):

a) Größe der "arm-to-head-circulation-time" = Intervall AB = Zeit von Injektion bis Kurvenanstieg
b) Kurvenanstieg = Durchblutungsrate in jeder Hemisphäre

c) tanα = relative Durchblutung

d) Höhe des Plateaus nach Rezirkulation (dieses ist proportional zum Volumen des intracraniellen Blut-Pools)

e) Höhe des Peak

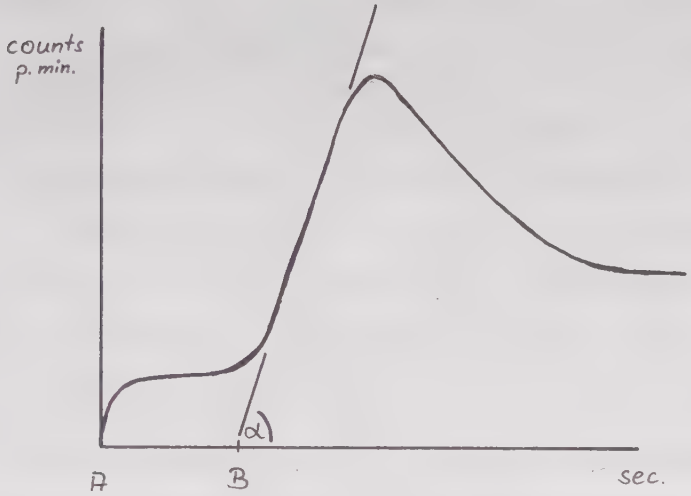


Fig.3: schematische Impuls-Zeit-Kurve
(nach Oldendorf, 1961)

Mit der Zunahme der Aufnahmequalität des Szintillationszählers und der Entwicklung von Bolustechniken, die eine abrupte Injektion der Aktivität erlauben, wurde es möglich, Transit-Zeiten zu bestimmen. Bei Oldendorf (34,37,40) liegt dabei der Arm des Patienten auf einer etwas ansteigenden Armstütze, wobei der Ellbogen leicht gebeugt ist: der Arm wird dadurch nur am Ellbogen unterstützt und nur an einem Finger mittels einer Schlinge festgehalten. Eine

Stauungsmanschette um den Oberarm wird auf 100 mmHg aufgeblasen (sofern dies unter dem systolischen Blutdruck liegt) und dort 1 min lang belassen, so daß eine venöse Rückflußbehinderung auftritt. Anschließend wird mit der Injektionsnadel eine der Vorderarmvenen punktiert, dann der Manschettendruck auf übersystolisch erhöht und die Aktivität injiziert. Nachdem dies abgeschlossen ist, wird die noch immer aufgeblasene Manschette rasch gelöst, 1-2 sec später die Nadel herausgezogen, ohne dabei die Injektionsstelle zu komprimieren.

Zur Bestimmung der Zirkulationszeit des Tracers im craniellen Blutpool schlägt Oldendorf (34,39) den am höchsten konzentrierten Teil des Bolus als Referenzpunkt vor. Tritt dieser in den Pool ein, so entsteht eine maximale positive Impulsänderung, tritt er aus, eine maximale negative Impulsänderung (d.h. größte positive bzw. negative Steigung der count rate Kurve). Die durch Differentiation erhaltene diphasische erste Ableitung der Kurve zeigt also einen positiven und einen negativen Gipfel. Das Intervall zwischen beiden stellt die mittlere Transitzeit (mean transit time = MTT) des konzentriertesten Bolusteiles dar.

Zu ihrer Bestimmung würde eigentlich jeder erkennbare Punkt des Bolus genügen, denn "any recognizable point of reference within the bolus would be suitable for timing entrance and exit from the (cerebral blood) pool. The densest point

of the bolus is simply the easiest to define." (34)

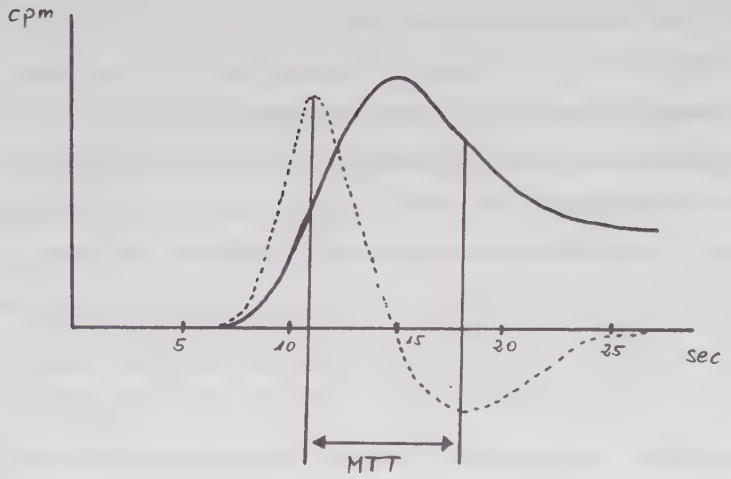


Fig.4: schematische Transitkurve einer Hemisphäre (nach Oldendorf, 1962)

Bei dieser Methode ist der maximale Anstieg relativ gut bestimmbar, seine Genauigkeit liegt bei $\pm$ 0,5 sec, der maximale Abfall hingegen ist weniger exakt zu bestimmen, denn durch Ausbreitung des Bolus während der Hirnpassage ist der Wiederaustritt aus dem Pool nur mit einer Genauigkeit von $\pm$ 1-2 sec feststellbar. Ist zudem die Transitzeit verlängert, so erscheinen die Gipfel weniger deutlich, was sich dann wiederum besonders auf den negativen auswirkt.

Diese Bestimmung der Passagezeit des Tracers im Gehirn wird als klinisch relevanter Index für die Geschwindigkeit, mit der sich der Blutpool umsetzt, betrachtet. Sie steigt mit zunehmendem Alter an und liegt bei jungen Erwachsenen etwa bei 6 sec im Vergleich zu 10-11 sec bei gesunden Älteren (39). Oldendorfs Normalwerte bei gesunden Personen liegen im Intervall von 6,5-10 sec (34,38, 39). Van der Ent (52) bestätigt diese Messungen, er erhält mit dem Autofluoroscope Werte von 7,9 $\pm$ 1,3 sec.

Nach Oldendorf (38,39) liefert diese MTT-Methode nicht den Mittelwert der Transitzeit, sondern den häufigsten Wert, die "mode transit time", denn die Häufigkeitsverteilung der Transitzeiten ist wegen der Ausbreitung des Bolus im Gehirn unsymmetrisch (vgl. Ciffone (4)), Daher ist die "mode transit time" um etwa 10% kürzer als der durchschnittliche Wert. Kürzeste Transitzeiten liegen bei etwa 4 sec, längste bei 15-17 sec. Ihre Häufung liegt zwischen 7 sec und 9 sec, der Durchschnitt zwischen 9 und 11 sec (29,38). Trotzdem wird deutlich, daß bei Veränderungen des intracerebralen Blutflusses Teile des Bolus eine gegenüber dem Rest veränderte Transitzeit haben. Dies könnte dann in einer Verschiebung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Transitzeiten und somit in der "mode transit time" erkennbar werden.

Ist das Poolvolumen bekannt (normalerweise etwa 150 cm^3

(29)), kann der absolute Durchfluß wie folgt bestimmt werden:

$$\text{Gesamtdurchfluß in } cm^3/min = \frac{\text{Poolvolumen in } cm^3}{\text{MTT in min}} \quad (39).$$

Die Transitzeit steht somit in inverser Beziehung zur Durchflußrate: sie ist verkürzt, wenn die Durchströmung vergrößert ist. Aus Studien wie der "Stickoxydul-Methode" von Kety und Schmidt (16), die den flow zu 800-1000 cm^3/min bestimmen und aus obiger Gleichung läßt sich die theoretische mittlere Umsatzzeit zu etwa 8 sec berechnen. Dies widerspricht den experimentell gefundenen Werten nicht.

Der Flow-Index kann aber auch als Volumen pro Zeiteinheit bestimmt werden. Die Durchflußzeit wird dann als zirkulierendes Volumen in 1 min pro 100 cm^3 Poolvolumen ausgedrückt:

$$\frac{60}{MTT} \cdot 100$$

Das Blutkompartiment im Gehirn ändert aber seine Größe als Funktion des Durchflusses. Deshalb ist die Transitzeit nicht linear mit der Gewebsperfusion verknüpft, sie stellt vielmehr nur einen semiquantitativen Index für den Blutstrom durch das Gehirn dar (40).

In weiteren Untersuchungen fand Oldendorf eine direkte Relation zwischen "brain transit time" und der "arm-to-head-

circulation-time" (Zeit von Injektion bis zum ersten Anstieg der "count rate"-Kurve. Sie repräsentiert die Zeit, die der Bolus benötigt, um von der Injektionsstelle durch Herz und Lunge ins Gehirn zu gelangen.). Diese direkte Relation soll daraufhinweisen, daß bei verzögerter Gehirnzirkulation gewöhnlich auch eine systemische Kreislaufinsuffizienz besteht.

Mit dieser in die Literatur als "Oldendorf-Technik" eingegangenen Messung der Hirndurchblutung beschäftigte sich eine Reihe weiterer Autoren. In der folgenden Tabelle 1 wird eine grobe Gegenüberstellung ihrer Messungen gegeben.

Burke (3) führt keine Differentiation der count rate Kurve durch. Er benutzt als Index für die "cerebral transit time" das Intervall zwischen dem, dem Kurvenanstieg unmittelbar vorausgehenden und dem, dem Maximum unmittelbar folgenden Punkt, d.h. das Zeitintervall vom Eintritt des ersten Teils des Bolus bis zum erstmaligen Überwiegen des Wiederaustritts.

Klanova (18) bestimmt nach der Methode von Oldendorf die MTT am Gesunden in vier Altersgruppen und für jede Hemisphäre getrennt (Tab.2). Er geht jedoch wie Burke (3) von der undifferenzierten Kurve aus und verwendet als Referenzpunkte deren maximalen Anstieg und maximalen Abfall. Ein signifikanter altersabhängiger Anstieg der "mean transit time" ist dabei nur zwischen der ersten und letzten Gruppe (10-20 und über 50 Jahre) feststellbar.

Tabelle 1

Normalwerte der mode transit time (MTT)

Autor	Gerät	MTT(sec)	re-li(sec)	Altersabh.
Oldendorf (34)	Camera	6,5-10,0	------	+
Jennett (15)	Camera	9,5	1 ± 0,6	
Lavy (23)	Camera	8,7	0,1	
Burke (3)	Camera	10,5	0	+
Klanova (18)	Camera	10,0-11,6	------	+
Van der Ent (52)	Autofluoro-scope	7,9±1,3	------	+
Jackson (11)	Autofl.	7	------	
Kostamis (19)	----	7,8	-0,5	
Willman (53)	Ratemeter	10+1	------	
Mongeau (26)	----	≤9	≤2	
Rösler (46)	----	6,0-7,5	------	
Kuriyama (20)	----	3,2±0,6	------	

Tabelle 2

Altersabhängigkeit der MTT bei Gesunden
(nach Klanova, 1972)

Alter (Jahre)	links (sec)	rechts (sec)
10 - 20	9,0 ± 2,0	9,8 ± 2,2
20 - 30	10,0 ± 2,6	11,1 ± 2,5
30 - 50	10,1 ± 1,9	11,6 ± 1,8
über 50	13,0 ± 1,9	13,0 ± 2,6

Eine rasche Methode zur Bestimmung der mean transit time wird von Phelps (41) beschrieben. Sie basiert auf Überlegungen von Zierler (54), wonach sich die mean transit time nach folgender Formel berechnet:

$$MTT = \frac{A}{H_o}$$

(A=Fläche unter der gegen die Rezirkulation korrigierten Kurve, H_o=Maximum der Kurve)

Phelps begründet, daß der mean transit time in guter Näherung das Intervall $W_{1/e}$ zwischen den zwei Kurvenpunkten entspricht, deren Wert 1/e=0,368 vom absoluten Maximum H_o ist. Somit gilt:

$$MTT = \frac{A}{H_o} = W_{1/e}$$

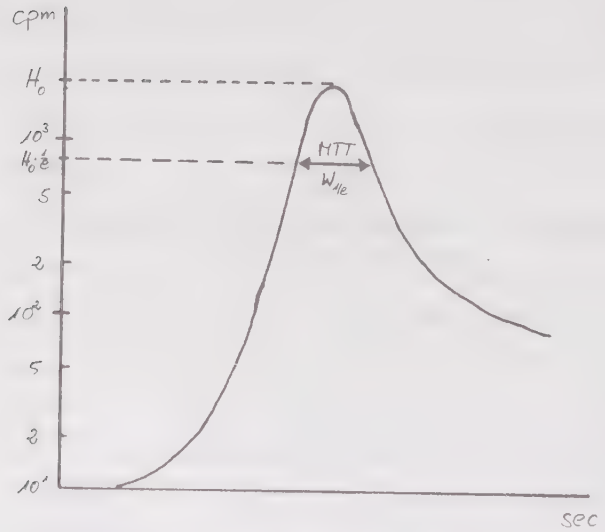


Fig.5: Bestimmung der MTT aus einer Transitkurve (nach Phelps, 1974)

2.2.2. weitere Kurvenauswertungen

Jackson et al.(11,12,13) legen der Auswertung ihrer mit dem Autofluoroscope gewonnenen Kurven folgende allgemeine Parameter zugrunde: a) Zählrate, b) Kurvenform und c) Zeitsquenzen. Beim Gesunden sollte die maximale Impulszahl im Seitenvergleich entweder gleich oder aber signifikant verschieden sein (Signifikanzgrenzen:

$$c_{max\ 1} - 2\cdot\sqrt{c_{max\ 1}} \leq c_{max\ 2} + 2\cdot\sqrt{c_{max\ 2}}, \quad \text{wobei}$$

$c_{max\ 1}$ = größeres Maximum, $c_{max\ 2}$ = kleineres Maximum).

Bei pathologischen Studien unterscheiden sich die Zählraten beider Hemisphären um etwa drei Standardabweichungen. Weiterhin wird ein spitzer Peak gefordert. Durch die Oldendorfsche Differentiationsmethode gewinnt Jackson die "arrival time", Ta, das Zeitintervall zwischen Injektion und maximalem positivem Anstieg der ersten Ableitungskurve. Sie entspricht der "arm-to-head-circulation-time". Die Mittelwerte von "o.B."-Patienten liegen bei 13 sec. Da er anscheinend bei der Kurvenanalyse mit der 1. Ableitung durch die 0,5 sec Akkumulationsintervalle in technische Schwierigkeiten gerät, bestimmt Jackson die Transitzeit über die Hamilton-Formel. Mittels Planimetrie vergleicht er weiterhin die Flächen unter den beiden Kurven. Alle Patienten mit gesi-

cherter klinischer Diagnose hatten mindestens einen regelwidrigen Parameter. Die brauchbarsten waren hierbei die "arrival time", T_a, die "mean transit time", T_t, und die Fläche unter den Kurven; Zeitdifferenzen ΔT_a und ΔT_t schienen keine Aussagekraft zu haben.

Ebenfalls nach Aufnahme mit einem Autofluoroscope berechnen Van der Ent und Van der Zwaag (52) mittels Differentiation die "mean transit time" ($\bar{t}$) nach Oldendorf. Wie oben angegeben liegen die Normalwerte bei $\bar{t} = 7,9 \pm 1,3$ sec. Als weitere Kurvenparameter bestimmen sie die "passage time" (t_p) als Zeitintervall zwischen Kurvenmaximum und Beginn der Rezirkulation, das Intervall t_m zwischen Beginn des Aktivitätsanstiegs und dem Kurvenmaximum sowie die Fläche O unter der Kurve. Ihre Normalwerte ergeben dabei:

$t_p = 18,4 \pm 3,3$ sec, $t_m = 5,4 \pm 0,7$ sec, $O = 27,1 \pm 6,4$ Impulse/Kristall/mCi.

Ojemann et al. (30) injizieren in die A.carotis und bestimmen bei seitlicher Aufnahme a) "appearance time" (t_a) = Injektion bis Kurvenanstieg, b) "build-up time" (t_b) = Anstieg bis Maximum, c) "passage time" (t_p) = Anstieg bis Abfall auf Anstiegshöhe, d) "mean time" (t_m) = Injektion bis maximale negative Steigung, e) "distribution mean" = $t_m - t_a$ als besseren Index für die regionale Durchblutung, f) Fläche unter der Kurve; sie ist proportional zur "mean transit time" (vgl. Fig.6).

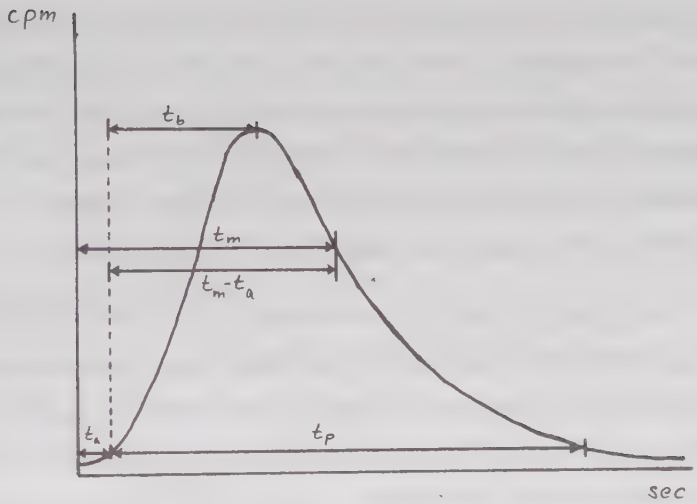


Fig.6: Schema der Auswertungsparameter
(nach Ojemann, 1971)

Kinser et al. (17) schlagen als Parameter neben der extracraniellen Zirkulationszeit (= Zeitintervall von Injektion bis Carotisanstieg) und der intracraniellen Zirkulationszeit (Carotismaximum - Sinusmaximum) den Vergleich des Blutumsatzes im pathologischen bzw. fraglichen Bereich mit dem im normalen Hirnparenchym vor.

Willman (53) bestimmt mit einem "Abott digital ratemeter" auf jeder Schädelseite die "brain transit time" durch Differentiation nach Oldendorf und die "arm-to-head-circulation-time": 10+1 sec bzw. 12-16 sec.

Auch Kostamis et al. (19) wenden die Oldendorf-Technik an

und bestimmen die "appearance time" (Zeitintervall von Injektion bis Maximum), die "cerebral transit time" sowie die maximale Zählrate, die eine direkte Beziehung zum Hemisphären-Blutpool haben soll. Kostamis findet bei der Untersuchung eines gesunden Patienten "cerebral transit time" = 7,8 sec links und 7,3 sec rechts (vgl. Tab.1).

Rösler und Mitarbeiter (46) bestimmen die Fläche unter der Kurve als Maß für die Aktivitätspassage durch die jeweilige "region" und vergleichen dann im Quotienten Q_{rel} die Flächen unter der pathologischen Kurve mit der unter der Kurve des normalen Parenchyms: $Q_{rel} = \frac{A_{Tumor}}{A_{normal}}$.

Weiterhin wird die arteriovenöse Zirkulationszeit als Intervall zwischen Carotis- und Sinusmaximum bestimmt. Es werden dabei Werte zwischen 6 und 7,5 sec gewonnen (vgl. Tab.1).

Planiol (42) wertet die Kurven im rechts-links-Vergleich nach folgenden Gesichtspunkten aus: a) Zeit, zu der der Tracer ins Aufnahmefeld bzw. in die markierte ROI kommt, b) Anstiegsgeschwindigkeit der Kurve, c) Zeitpunkt, Form und Höhe des Kurvengipfels. Besonders zur Unterscheidung eines Infarktes von einem Tumor benutzt er: d) Transitzeit des Bolus in den Carotiden und e) Ankunftzeit des Tracers im Gehirn.

Erickson et al. (5) beschreiben eine automatische Compu-

terauswertung der ROI-Kurven. Ihnen erscheinen dabei folgende Parameter für das Erkennen eines abnormen flows wichtig: a) Zeitunterschiede der Maxima verschiedener korrespondierender ROI (regions of interest) beider Hemisphären, b) relative Höhe der Maxima. Eine deutliche rechts-links-Differenz liegt bei abnormen Studien in mehreren benachbarten ROI vor.

Mongeau (26) untersucht mit einem Autofluoroscope und registriert a) das Zeitintervall zwischen Beginn der Durchblutung mit dem Tracer und maximaler Perfusion. Diese Zeitspanne sollte 10 sec nicht übersteigen, Normalwerte sind 7-10 sec. b) die Zeitdifferenzen im rechts-links-Vergleich, die ab 3 sec als abnorm betrachtet werden, c) die Kurvengestalt, sie sollte eine symmetrische Amplitude besitzen, d) Transitzeiten nach Oldendorf. Bei Gesunden darf dieser Parameter nicht länger als 9 sec sein. Jede rechts-links-Differenz von mehr als 2 sec ist verdächtig, jede Differenz von mehr als 2,5 sec ist pathologisch. e) im Gegensatz zu anderen Autoren (6,10,12,17,19,30,39,43,46,53) verzichtet Mongeau bewußt auf die "arm-to-head-circulation-time". Sie wird nach seiner Ansicht durch so viele Faktoren beeinflußt, daß aus ihr praktisch keine gültigen Schlüsse zu ziehen sind.

Nicht das "mean-transit-time-Verfahren", sondern eine Analyse, die mehr mit der Mikrosphären-Verteilungsmethode ver-

wandt ist, wird von Moses (27) benutzt. Bei Vertexsicht und Oldendorf-Injektion wird das Aufnahmeintervall auf die Zeitspanne begrenzt, in der die Aktivitäts-Zeit-Kurve mit der von Mikrosphären übereinstimmt; d.h. keine Aktivität das Camera-Blickfeld wieder verläßt. Dies soll in den ersten 10-20 sec p.i. der Fall sein. Moses berechnet die initiale Anreicherung der Aktivität in jeder Region als Fläche unter der Aktivitäts-Zeit-Kurve, beginnend mit der Zeit, zu der die Zählrate dem doppelten background entspricht, bis zum frühesten Maximum der beiden Kurven (vgl. Fig.7).

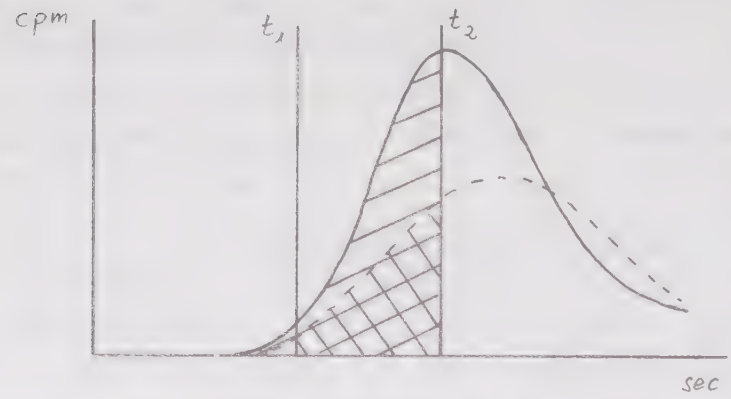


Fig.7: schematisches Beispiel zur Mikrosphären-Methode (nach Moses, 1973)

Daraus wurde ein rechts-links-Verhältnis gebildet, das als normal angesehen wird, wenn sein Wert 1,00 ± 0,10 beträgt.

Als weiterer Analysegang wird der Anstieg der Aktivitäts-Zeit-Kurve im selben Intervall herangezogen, es wird das Verhältnis von maximaler und minimaler Zählrate gebildet und wie oben sollte im Normalfall der Anstieg symmetrisch sein.

Janeway et al. (14) bestimmen aus den Carotis- und Hemisphären-ROI jeweils drei aufeinander folgende 1 sec-Intervalle, beginnend mit der ersten Sekunde, bei der eine Schwelle von 50 counts überschritten wird. Danach wird die Zählrate homologer Regionen für jedes Intervall in Prozent der Gesamtzählrate, die in diesem Intervall auftritt, angegeben. Links-rechts-Differenzen der Prozentsätze des dritten der 1 sec-Intervalle mit einer Standardabweichung von mehr als 0,58% $\pm$ 8,8% werden als pathologisch angesehen. Beim totalen Carotis-Intervall gilt als Grenze -0,013% $\pm$ 9,2%, beim totalen Hemisphären-Intervall 0,195% $\pm$ 11,7%.

O'Reilly et al. (44,45) beurteilen eine Studie dann noch als normal, wenn die Amplitude der beiden Aktivitäts-Zeitkurven der Hemisphären um weniger als 12% differeiren bzw. wenn keine deutlichen Zeitunterschiede zwischen den Kurven auftreten. Weiterhin wird für jedes korrespondierende Kurvenpunktepaar das rechts-links-Verhältnis gebildet. Dieses sollte beim Gesunden zwischen 0,90 und 1,10 liegen.

Lavy et al. (23) gründen eine statistische Auswertung der dynamischen Hirnstudie bewußt auf rechts-links-Unterschiede

der "mode transit time" und nicht auf deren absoluten Wert; sie glauben, damit die große Streuung der Normalwerte bei der Oldendorf-Technik zu korrigieren. Ihre Normalwerte sind rechts 8,7 sec, links 8,6 sec und die rechts-links-Differenz 0,1 sec (vgl. Tab.1).

Bei Meschan et al. (25) gilt die Untersuchung dann als pathologisch, wenn auf einer der Seiten eine asymmetrische Aktivitätsverteilung vorliegt.

Die mittlere Transitzeit des Tracers und Organprofile berechnet Fridrich (8) in seiner "Mehrschrittisotopentechnik".

Stein et al. (30) bewertet nur die Verteilungsbilder ohne entsprechende Kurven. Beim Normalbefund erscheint dabei der Circulus arteriosus cerebri nach 10,5-12,5 sec, die Aa. cerebri anterior et media nach 12,0-13,5 sec und die Sinus nach 13,5-15,0 sec.

Dieselben Kriterien legen Fisn und Mitarbeiter (7) an. Bei ihnen tritt beim Gesunden die frühe arterielle Phase, in der die großen Halsgefäße sichtbar sind, im Intervall 5,5-7,0 sec p.i. auf. Die großen Halsgefäße und die Aa. cerebri sind von 7,5-8,5 sec p.i. zu erkennen, die Aa. cerebri und die kapilläre Phase von 8,5-10,0 sec, die kapilläre und frühe venöse Phase von 10,0-11,5 sec und die rein venöse Phase von 11,5-13,0 sec p.i.

Tabelle 3

Auswertungsparameter verschiedener Autoren

Autor	Parameter
1) Oldendorf (34,38,39)	arm-to-head-circ.-time (AHCT) Kurvenanstieg Zählrate im Plateau Zählrate im Maximum MTT durch Differentiation
2) Van der Ent (52)	MTT ohne Diff. passage time Zeitpunkt des Maximums Fläche
3) Burke (3)	MTT ohne Diff.
4) Klanova (18)	MTT ohne Diff.
5) Jackson (11,12,13)	Zählrate im Maximum Pic-Form arrival time MTT durch Hamilton-Formel Flächen
6) Ojemann (30)	appearance time build-up time passage time mean time distribution mean Fläche
7) Kinser (17)	extracran.Zirkulat.-Zeit intracran.Zirkulat.-Zeit Vergleich v.path.u.ges.ROI
8) Willman (53)	brain transit time AHCT
9) Kostamis (19)	appearance time cerebral transit time Zählrate im Maximum

Tabelle 3 (Forts.)

Autor	Parameter
10) Rösler (46)	Fläche A $Q_{rel} = A_{path}/A_{norm}$ arterioven.Zirk.-Zeit
11) Planiol (42)	Injektion-Kurvenanstieg Anstiegsgeschw. Zählrate im Maximum Zeitpunkt des Maximums Transitzeit in d.Carotiden Ankunft im Gehirn
12) Erickson (5)	Zeitdifferenz d.Maxima Zählraten der Maxima
13) Mongeau (26)	Kurvenanstieg-Maximum Zeitdiff.d.(Anst.-Max) Kurvengestalt MTT mit Diff.
14) Moses (27)	Fläche Quotient Fläche re/li Kurvenanstieg Quotient max./min.counts
15) Janeway (14)	Zählrate in Prozent li-re Differenz
16) O'Reilly (44,45)	Zählrate im Maximum Zeitpunkt des Maximums li-re Quotient aller Punkte
17) Lavy (23)	MTT mit Diff.
18) Meschan (25)	Aktivitätsverteilung

2.2.3. Injektionstechniken

Um einen engen und geschlossenen Bolus (steiler Kurvenanstieg) zu erzielen, schlägt Oldendorf die schon in Kapitel 2.2.1 erwähnte Technik mit einer Stauungsmanschette vor (37): nach Anstauung der Armvenen erfolgt die Injektion in die gestaute Vene, danach erst wird die Stauungsmanschette plötzlich gelöst.

Lane et al. (21) entwickelten ein Injektionsverfahren, bei dem die Aktivität, nachdem das System an die Vene angeschlossen ist, mittels eines Dreiwegehahns in ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefülltes Schlauchsystem mit angeschlossener Spritze gebracht wird. Durch Umlegen des Dreiwegehahns wird das Schlauchsystem mit der Vene verbunden und der Bolus injiziert. Auf diese Weise folgt unmittelbar auf die Aktivität ein NaCl-Pfropf, der ein zu starkes Ausbreiten des Bolus verhindert.

Nelson et al. (28) fanden bei Injektion in die V. basilica ein geringeres Ausbreiten des Bolus als bei Injektion in die V. cephalica;

Harbert et al. (9) stellen hierbei jedoch keine signifikante Differenz fest.

2.3. Programmaufbau der neuen Tübinger Metnode

Von den vorhandenen "Rohdaten" ausgehend (vgl. Kap. 2.1.2) mußten verschiedene Auswertungsverfahren entwickelt werden.

2.3.1. relative und absolute Extremwertsuche

Es ergab sich die Notwendigkeit, Extremwerte nach Minima, Maxima und deren absoluten Werten zu ordnen; damit dies nicht bei jedem Auswertungsschritt von neuem geschehen mußte, stellte ich dafür ein Unterprogramm (UXX082+[1]) auf.

Es basiert auf der Grundüberlegung, daß die Differenz zweier benachbarter Kurvenpunkte beim Durchschreiten eines Extremwertes das Vorzeichen ändert, d.h. die Differenz hat einmal ein positives, einmal ein negatives Vorzeichen.

Dieser Vorzeichenwechsel der Differenzen äußert sich in deren Produkt immer in einem negativen Wert: [illegible] Ein Minimum liegt vor, wenn der erste Faktor negativ ist (B-A$<$0), ein Maximum, wenn der zweite Faktor negativ ist: b-a$<$0 (Fig.8).

[illegible] Punkt für Punkt der Kurve durch. Allerdings werden

[1] Kennzeichnung der Unterprogramme in der Abt.f.Nuklearmed.

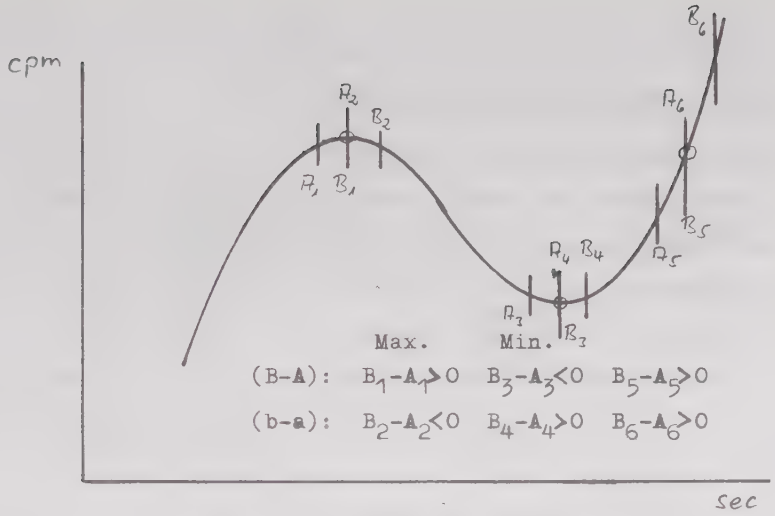


Fig.8: Extremwertbestimmung

wegen der statistischen Schwankungen der Impulsraten nicht zwei nebeneinanderliegende Kurvenpunkte genommen, sondern jeweils Punktepaare, zwischen denen genau ein weiterer Punkt liegt. Dies soll verhindern, daß zufällig auftretende Schwankungen im Kurvenverlauf als relative Extremwerte registriert werden. Zur Extremwertprüfung muß jetzt allerdings ein weiterer Schritt eingelegt werden: beim Maximum müssen zusätzlich die Differenzen (A+1)-A sowie (A-1)-A kleiner als null sein, beim Minimum muß gelten: A-(A+1)<0 sowie A-(A-1)<0, wobei A-1 = Punkt vor Punkt A, A+1 = Punkt nach Punkt A bedeutet.

Das Unterprogramm speichert die so gefundenen Maxima und Minima getrennt als x/y = PA(C,NA)/MA(C,NA) bzw. als x/y =

PI(C,NI)/MI(C,NI), wobei C = Kurvennummer, NA bzw. NI = Nummer des Maximums bzw. Minimums.

Anschließend wird in jeder Gruppe der absolute Wert gesucht, hierbei muß beim absoluten Maximum MA(C) gelten: $MA(C)-MA(C,NA) > 0$, beim absoluten Minimum MI(C): $MI(C)-MI(C,NI) < 0$.

2.3.2. Differentiationsverfahren zur Carotisauswertung

Die Vermutung, daß die in jeder Carotis-ROI-Kurve mehr oder minder stark ausgeprägte Schulter im aufsteigenden Teil der Kurve durch das arterielle Maximum bedingt ist (vgl.Fig.9), ließ es naheliegen, den Zeitpunkt dieses Maximums bzw. der Schulter aus

der 1. Ableitung der Kurve zu bestimmen:

In der Schulter durchläuft die Steigung der Kurve ein relatives Minimum. Untersuchungen an mehreren Patientenstudien ergaben, daß in den meisten Fällen die Kurve ihren stärksten Anstieg vor der Schulter besitzt. Dies bedeutet in der ersten Ableitungskurve f'(t), daß die Schulter als relatives Minimum im Intervall zwischen dem absoluten Maximum und dem auf dieses folgenden relativen Maximum zu suchen ist (vgl. Fig.10 und Kap. 3.2)

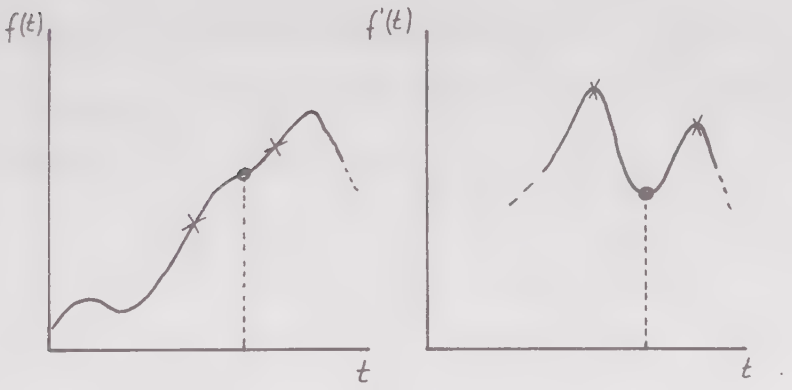


Fig.10: Bestimmung der Carotis-Schulter aus f'(t)

Das Programm selbst führt keine Differentiation durch, es bildet vielmehr, da nur diskrete Einzelwerte der Kurve vorliegen, die Differenzenkurve: die Differenz aus dem dem Punkt P folgenden Punkt P+1 und dem ihm vorausgehenden Punkt P-1 (entspricht einem 1 sec-Intervall) wird dem

Punkt P als Steigung zugeordnet. Dies entspricht der in Fig.11 dargestellten Gewichtung.

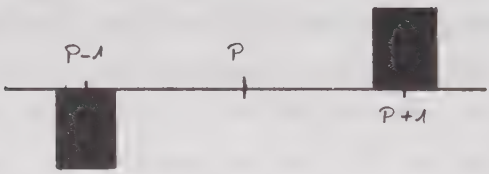


Fig.11: Gewichtung der Differenzenbildung

Gleichzeitig wird mit der Differenzenbildung die in Fig. 12 dargestellte 3-Punkt-Glättung durchgeführt,

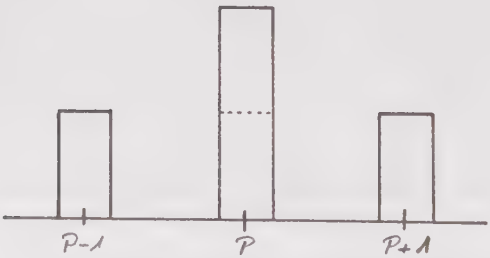


Fig.12: 3-Punkt-Glättung

so daß sich insgesamt für Glättung und Differenzenbildung das in Fig.13 dargestellte Gewichtungsschema ergibt.

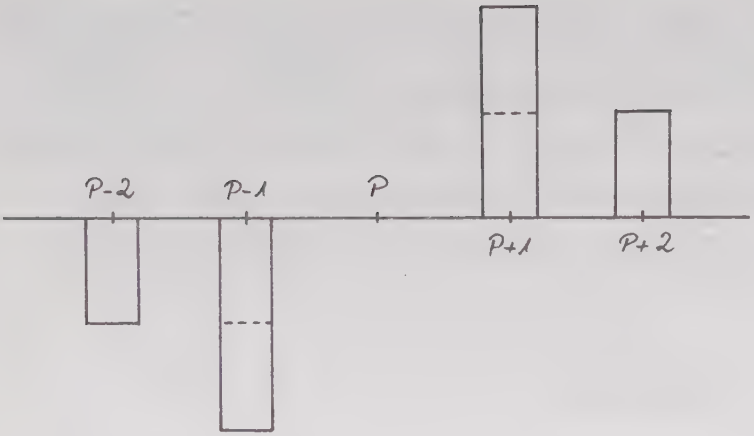


Fig.13: Gewichtungsschema der Glättung
und Differenzenbildung

Auf diese Weise wird praktisch jedem Punkt P folgende Differenz als Steigung zugeordnet:

$$\left[(P+2) + 2\cdot(P+1)\right] - \left[2\cdot(P-1) + (P-2)\right]$$

Die so erhaltene Differenzenkurve ist in Fig.14 dargestellt.

Fig.14: Differenzenkurve der Carotis-ROI-Kurve

Das Programm ermittelt jetzt mit dem oben erwähnten Unterprogramm (UXX082+) das absolute Maximum, sowie das auf dieses folgende relative Maximum. In diesem Intervall wird nach dem Minimum gesucht. Sein X-Wert ist als Zeitpunkt des wirklichen Carotismaximums zu interpretieren, der Y-Wert als Impulsmaximum. Über die Reliabilität und die Ergebnisse mit dieser Methode siehe Kapitel 3.2.

2.3.3. Differentiationsverfahren zur Hemisphären-Auswertung

Der Oldendorf-Technik (34,35,39,52) folgend wurde zur Hemisphären-Auswertung die erste Ableitung der ROI-Kurve herangezogen. Die Differentiation erfolgt wie in Kapitel 2.3.2. beschrieben: jedem Punkt P der Kurve wird als Steigung die Differenz $\left[(P+2)+2(P+1)\right] - \left[2(P-1)+(P-2)\right]$ zugeordnet. Theoretisch würde auf diese Weise, wie bei Oldendorf beschrieben, eine diphasische Kurve mit positivem und negativem Peak entstehen (vgl. Fig.4). Im Rechner entsteht jedoch, da dieser nur die Beträge auswertet, eine Kurve mit zwei positiven Maxima, wobei das der größten negativen Steigung entsprechende Maximum (wegen der Ausbreitung des Bolus in den Kapillaren) kleiner ist als das der größten positiven Steigung. Auch dieser Kurvenverlauf ist in Wirklichkeit nur theoretisch. Bei fast allen ausge-

werteten dynamischen Hirnstudien tritt in der ROI-Kurve ein weiterer, auf das absolute Maximum folgender Peak bzw. eine Schulter auf (Fig.15).

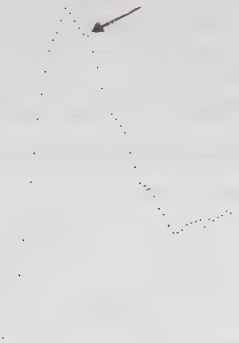


Fig.15: Mediakurve mit auf das Maximum folgendem Peak bzw. Schulter

Dieser Gipfel, für den bis jetzt noch keine Erklärung vorliegt, tritt natürlich auch in der ersten Ableitung in Erscheinung: nach dem stärksten Anstieg (d.i. das erste und absolute Maximum der ersten Ableitung) geht die Steigung der ROI-Kurve im Maximum gegen null, nimmt danach betrags-

mäßig wieder zu und verringert sich zu oben beschriebener Schulter hin.

Daraufhin nimmt ihr Betrag wieder bis zur größten negativen Steigung zu. Letztere äußert sich somit (in der ersten Ableitung) als zweites dem absoluten Maximum folgendes relatives Maximum.

Die "mean transit time" (besser: "mode transit time", vgl. 39) wird im Programm deshalb als Zeitintervall zwischen dem absoluten Maximum der ersten Ableitungskurve und dem auf dieses als übernächstes folgenden relativen Maximum bestimmt (Fig.16).

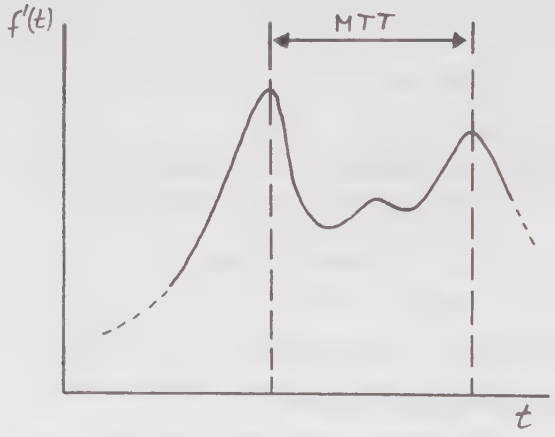


Fig.16: Bestimmung der MTT

2.3.4. das Programm CHI 001 = HIR 1

Zur automatischen Auswertung müssen als Voraussetzung die "region of interest"-Kurven in einem Register im Rechner gespeichert sein. Dabei ist wichtig, daß folgende Reihenfolge eingehalten wird: C = 1: linke Carotis, C = 2: rechte Carotis, C = 3: linke Media, C = 4: rechte Media.

Im Anfangsdialog ruft das Programm die Nummer des kurvenspeichernden "save register" ab und berechnet von allen Kurven in UXX078 das Maximum. UXX078 stammt wie auch UXX076 aus der Programmbibliothek der Abteilung für Nuklearmedizin.

Wie in Kapitel 2.3.2. beschrieben, wird nun - für jede der beiden Carotis-ROI-Kurven getrennt - die Schulter der Kurve bestimmt (vgl. Anhang 1 und 2) und sofort in Zeile 9.12ff des "listings" als T.MAX = Zeitpunkt des arteriellen Maximums (Schulter!) und IMP.MAX = Impulszahl des arteriellen Maximums für rechte und linke Carotis getrennt ausgedruckt (siehe Anhang 3). Dazuhin erfolgt bei Zeitangaben grundsätzlich die Angabe des Betrags der rechts-links-Differenz DT, bei Impulsangaben wird der links-rechts-Quotient LI/RE ausgegeben. Diese relativen Angaben sind meines Erachtens wesentlich aussagekräftiger als die absoluten Werte, denn

letztere werden von zu vielen zufälligen Variablen, wie z.B. der Zeitkorrelation zwischen Injektion der Aktivität und Start des Camera-Rechner-Systems, beeinflußt, so daß von ihnen keine brauchbare Information zu gewinnen ist.

Nach dem Ausdruck obiger Parameter berechnet das Programm - wieder jeweils für beide Carotiden - mittels Interpolation den genauen Zeitpunkt T1, zu dem zum erstenmal 50% bzw. 80% der maximalen Aktivität (= maximale arterielle Aktivität) überschritten werden, sowie davon die beiden links-rechts-Differenzen.

Die Ausgabe der 50%- und 80%-Grenze wurde gewählt, um den Kurvenverlauf beziehungsweise eventuell auftretende Verzögerungen besser charakterisieren zu können.

In Zeile 4.12f des "listings" beginnt die Bearbeitung der Hemisphären-ROI-Kurven. Gemäß dem in Kapitel 2.3.3. beschriebenen Verfahren wird die "mean transit time" = T. MEAN bestimmt. Sie wird absolut und auch als links-rechts-Differenz ausgegeben. T.MAX (= Zeitpunkt des Maximums der Mediakurve) und IMP.MAX (= maximale Impulszahl der Mediakurve) sind für beide Kurven schon zu Beginn des Programms in UXX078 bestimmt worden und werden jetzt wie oben absolut und relativ ausgegeben. Als weiterer Parameter erscheint im Ausdruck IMP.MAX/40SEC. Er wird als Quotient der Impulsraten im Maximum und 40 sec p.i. berechnet und soll einen Index für die Blutströmung und das Volumen des

intracraniellen Blutpools darstellen. Als gesichert ist dabei anzusehen, daß die Impulshöhe des durch Rezirkulation bedingten Kurvenplateaus (i.a. nach 40 sec erreicht!) proportional zum Volumen des intracraniellen Pools ist (32).

Nach dem Ausdruck all dieser Parameter werden wie bei der Carotisanalyse die 50%- und 80%-Grenzen ermittelt. Zusätzlich zum Zeitpunkt T1 wird die Zeit T2, zu der der Grenzwert wieder erstmals unterschritten wird, bestimmt. Das Intervall T2-T1 gibt somit einen Index für die Spreizung der Mediakurve auf der jeweiligen "Grenzhöhe".

Der Parameter ST, der bei beiden Mediakurven für jede Grenze berechnet wird, ist die relative Steilheit der Kurve im jeweiligen Grenzwert und stellt einen Index für die Geschwindigkeit der Blutströmung in die Hemisphäre dar (32). Zu seiner Berechnung wird die Impulsdifferenz zwischen dem entsprechenden Grenzpunkt (50% bzw.80%) und dem auf diesen folgenden Punkt in Relation zur Impulszahl im Maximum gesetzt. Damit der erhaltene Wert nicht zu klein wird und damit das einmal gewählte Ausgabeformat mit einer Stelle nach dem Komma beibehalten werden konnte, wurde der Quotient noch mit dem konstanten Faktor "10" multipliziert. Die Kurvensteilheit ST im jeweiligen Grenzpunkt P berechnet sich somit nach folgender Formel:

$$ST = \frac{\text{Impulszahl im Punkt (P+1)} - \text{Impulszahl im Grenzpunkt P}}{\text{Impulszahl im Maximum}}$$

Das gesamte Programm ist im Anhang mit Flußdiagramm und einem Patientenausdruck angeführt.

3. Ergebnisse

3.1. verschiedene Injektionsversuche

Nachdem bei allen früheren Untersuchungen die Injektion ohne Hilfsmittel nur durch rasches Entleeren der Spritze durchgeführt wurde, sollten nach Fertigstellung des Auswertungsprogramms verschiedene, in der Routine einfach durchzuführende Injektionstechniken untersucht werden.

Zunächst wurde die Injektionsart beibehalten, es wurde nur nach Injektion sofort der Arm des Patienten hochgehoben, damit sich die Aktivität möglichst nicht schon im Oberarmbereich verschmiert. Der Bolus verbesserte sich dabei nicht wesentlich.

Als nächstes wurde eine Injektionsmethode untersucht, die sich an die Technik von Lane (21) anlehnt (vgl. Kap.2.2.3.). Da ein steriler Dreiwegehahn nicht zu beschaffen war und weil das Schlauchsystem für die Routine nicht geeignet schien, sollte ein Y-Stück für den Anschluß von Aktivitäts- und NaCl-Spritze verwendet werden. Leider war auch dieses nicht in steriler Ausfertigung zu bekommen und mußte deshalb improvisiert werden: wir verwendeten einen Braunülenstopfen. Mit ihm wurde die Injektionsnadel verschlossen, in die Gummimembran des Stopfens wurde je eine

weitere Injektionsnadel, an die die Aktivitäts- bzw. die 10 ml NaCl-Spritze angeschlossen war, eingeführt. Sofort nach rascher Injektion der Aktivität wurde die Kochsalzlösung nachgegeben. Das Problem dabei war, daß während der Aktivitätsinjektion ein kleiner Teil des Isotops in die NaCl-Spritze drängte und deshalb bei der NaCl-Gabe praktisch ein zweiter Bolus gesetzt wurde. Weil das System zudem für die Routine zu labil war und da auch bei Unterdrückung des Aktivitätsrückstroms in die NaCl-Spritze kein besserer Bolus als seiher zu erreichen war, bewährte sich auch diese Methode nicht.

Auch die Injektion in eine mit einem Gummiband gestaute Vene und die abrupte Entstauung führte bei uns zu keiner nennenswerten Verbesserung des Bolus.

Deshalb und weil für die Routine schnelle und problemlos durchzuführende Injektionsarten notwendig sind, werden die Untersuchungen wie seither mit der alten Technik bei rascher Injektion durchgeführt.

3.2. Untersuchung des Differentiationsverfahrens bei der Carotis Auswertung

Zur genaueren Verifizierung des Analyseverfahrens bei der Carotis-Auswertung (siehe Kapitel 2.3.2.) sollte die zeitliche Abfolge des Aktivitätsdurchgangs in verschiedenen "regions of interest" derselben Seite

mit der Zeitbestimmung des arteriellen Maximums der Carotis-ROI-Kurve (Bestimmung der Schulter der Kurve!) durch das Auswertungsprogramm verglichen werden.

Bei mehreren Untersuchungen wurden neben den "normalen" ROI für linke und rechte A.carotis, linke und rechte Hemisphären und Sinus im Carotis-Gebiet dazuhin mehrere kleine "regions" so gesetzt, daß sie etwa dem Verlauf der A. carotis int. einschließlich ihrem Knie im Carotis-Siphon entsprachen. Über diesen ROI wurden jeweils die Aktivitäts-Zeit-Kurven berechnet, dargestellt und markante Kurvenpunkte gekennzeichnet (Fig.17).

Fig.17: ROI z. Untersuchung d. Differentiationsverfahrens

Diese wurden dann nach Ausdruck der Koordinaten Zeit/cpm untereinander in zeitliche Beziehung gesetzt (Tab.4).

Tabelle 4

Auswertung der ROI-Kurven von Fig.22

Kurven-Nr.	Zeit(sec)	Counts(cpm)	Kurvenäquivalent
1 = ROI A	4	26	1. Einflußbuckel
1	9	19	2. "
1	24	260	Schulter
1	30	297	1. Maximum
1	34	296	2. Maximum
2 = ROI B	5	13	1. Einflußbuckel
2	9	6	2. "
2	25	211	Schulter
2	27	221	1. Maximum
2	33	231	2. Maximum
3 = ROI C	4	8	1. Einflußbuckel
3	8	4	2. "
3	23	247	Schulter
3	27	305	Maximum
4 = ROI D	25	501	Maximum
5 = ROI E	28	408	Maximum
6 = ROI F	29	471	Maximum

Für Carotis-Schulter, Carotis-Maximum, Media-Maximum und Sinus-Maximum traten bei den verschiedenen Auswertungen auf beiden Seiten folgende zeitliche Abfolgen auf:

Carotis-Schulter---Media-Maximum---Sinus-Maximum---Carotis-Maximum

beziehungsweise in einigen Fällen:

Carotis-Schulter---Media-Maximum---Carotis-Maximum---Sinus-Maximum.

Somit liegt zeitlich vor dem Media-Maximum nur die Schul-

ter der Carotis-ROI-Kurve. Erst danach, meist sogar erst nach dem Maximum der frühen venösen Phase (Sinus-Maximum) folgt das Maximum der Carotis-ROI-Kurve. Dies bedeutet, daß letzteres hauptsächlich durch den venösen Rückstrom und weniger durch den arteriellen Einstrom bedingt ist, die Carotis-Schulter dagegen ist, da sie zeitlich vor dem Media-Maximum liegt, fast ausschließlich auf arteriellen Einfluß zurückzuführen. Die Annahme, auf die sich die Carotis-Analyse des Auswertungsprogramms stützt, erscheint damit belegt.

3.3. Normalwerte bei "o.B."-Studien

Zur Erfassung der klinischen Relevanz der Auswertungsparameter wurden, nachdem bei allen Patienten dieselbe Injektionsart beibehalten wurde, im Zeitraum vom 10.Februar 1976 bis 23.März 1976 eine vorläufige Statistik mit den in der Praxis anfallenden und sicher mit "o.B." bewerteten Studien erstellt. Bei allen 9 Patienten wurden in einem besonderen Statistikprogramm[1)] die Mittelwerte, Standardabweichungen etc. aller Parameter berechnet (Tab.5 und 6). Eine gesonderte Betrachtung der Altersabhängigkeit der Parameter wurde nicht durchgeführt.

1) aus der Programmbibliothek der Abt.f.Nuklearmed.

Tabelle 5

Normalwerte bei 9 "o.B."-Patienten

P	N	XQ	S	SM	VK	RVK
T.MAX li.	9	13.56	2.66	0.89	0.20	6.9
" re.	9	13.67	1.77	0.59	0.13	4.6
ΔT	9-	0.11	1.75	0.58-	15.71-	555.6
IMP.MAX	9	383.56	126.38	42.13	0.33	11.6
"	9	387.22	74.32	24.77	0.19	6.8
li/re	9	0.98	0.18	0.06	0.18	6.5
T_1 50%	9	10.24	1.99	0.66	0.19	6.9
"	9	10.40	1.67	0.56	0.16	5.7
ΔT	9-	0.16	0.49	0.16-	3.17-	112.0
T_1 80%	9	11.54	2.26	0.75	0.20	6.9
"	9	11.89	1.67	0.56	0.14	5.0
ΔT	9-	0.34	0.89	0.30-	2.59-	91.7
T.MEAN	9	8.11	1.87	0.62	0.23	8.1
"	9	8.72	2.20	0.73	0.25	8.9
ΔT	9-	0.61	2.32	0.77-	3.79-	134.0
T.MAX	9	16.00	2.51	0.84	0.16	5.6
"	9	15.67	2.56	0.85	0.16	5.8
ΔT	9	0.33	0.83	0.28	2.49	87.9
IMP.MAX	9	579.67	139.36	46.45	0.24	8.5
"	9	593.89	162.96	54.32	0.27	9.7
li/re	9	0.99	0.09	0.03	0.09	3.2
IMP.MAX	9	2.41	0.55	0.18	0.23	8.0
40_s	9	2.45	0.52	0.17	0.21	7.5
	9	0.98	0.09	0.03	0.09	3.2
T_1 50%	9	11.74	1.90	0.63	0.16	5.7
"	9	11.76	1.91	0.64	0.16	5.8
ΔT	9-	0.07	0.32	0.11-	4.74-	167.7
T_2 50%	9	24.00	7.31	2.44	0.30	10.8
"	9	23.44	7.33	2.44	0.31	11.1
ST 50%	9	1.17	0.20	0.07	0.17	6.1
"	9	1.13	0.17	0.06	0.15	5.4
T_1 80%	9	13.30	2.17	0.72	0.16	5.8
"	9	13.26	2.05	0.68	0.15	5.5
ΔT	9	0.11	0.39	0.13	3.50	123.7
T_2 80%	9	18.67	3.25	1.08	0.17	6.2
"	9	18.72	3.45	1.15	0.18	6.5
ST 80%	9	0.73	0.19	0.06	0.26	9.3
"	9	0.81	0.31	0.10	0.38	13.5

Tabelle 6

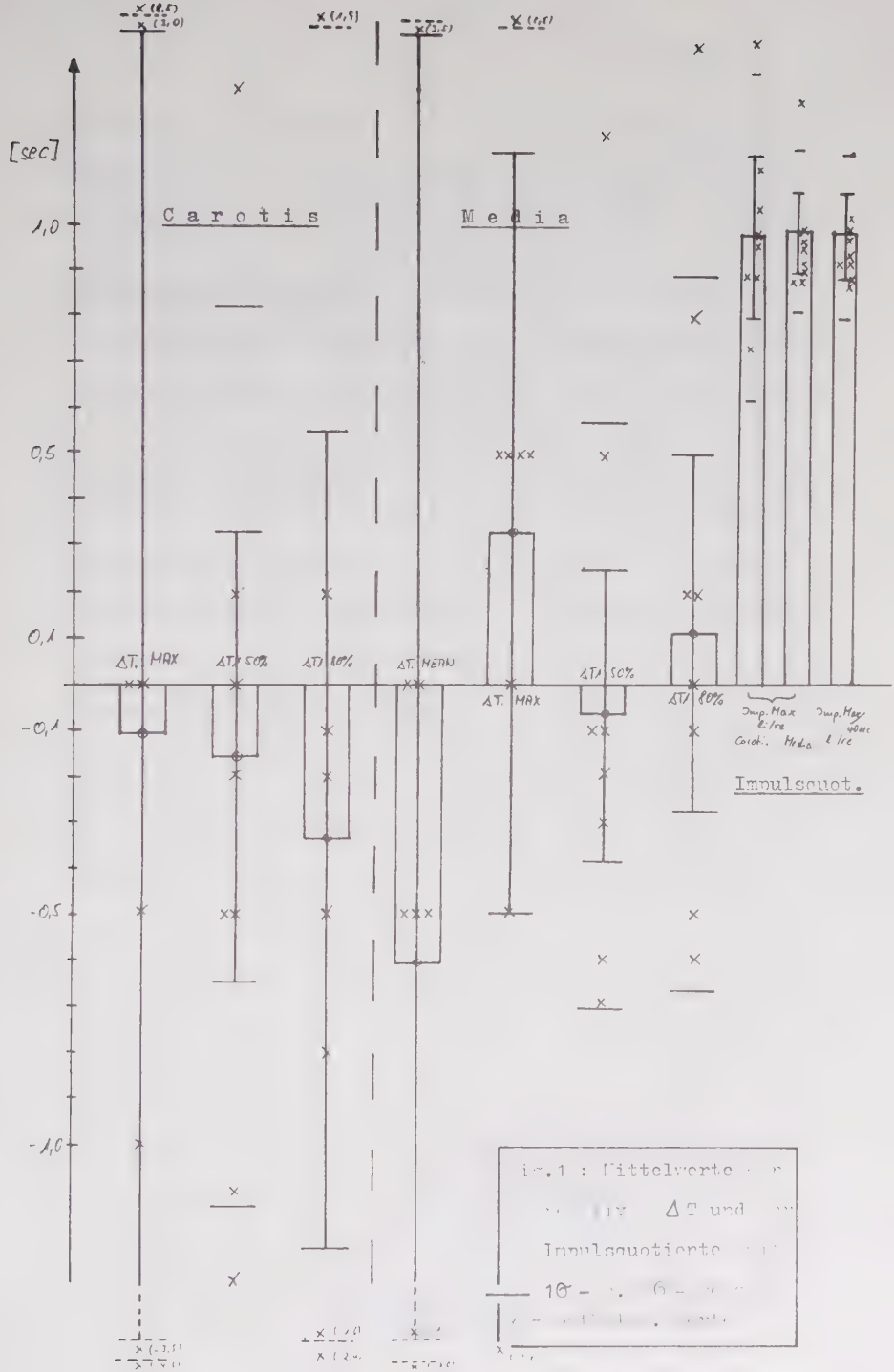
Normalwerte der absoluten Zeitdifferenzen
bei "o.B."-Patienten

P	N	XQ	S	SM	VK	RVK
T.MAX	9	1.11	1.29	0.43	1.16	41.2
T1 50	9	0.38	0.33	0.11	0.88	31.0
T1 80	9	0.61	0.71	0.24	1.17	41.4
T.MEAN	9	1.61	1.69	0.56	1.05	37.1
T.MAX	9	0.67	0.56	0.19	0.84	29.6
T1 50	9	0.24	0.19	0.06	0.80	28.1
T1 80	9	0.31	0.24	0.08	0.76	26.9

Parameter = P
Anzahl = N
Mittelwert = XQ
Standardabweichung = S
Stand.abweich.Mittelwert = SM = $S/\sqrt{N}$
Variationskoeffizient = VK = S/XQ
Rel.Variat.Koeffizient = RVK = $100 \cdot VK/\sqrt{N-1}$

In Figur 18 sind die relativen Zeitdifferenzen und die links-rechts-Impulsquotienten, in Figur 19 die absoluten Zeitdifferenzen dargestellt.

Wie zu erwaretn, ist bei allen Parametern kein signifikanter rechts-links-Unterschied zu erkennen. Die "mean transit time" entspricht mit links 8,11 $\pm$ 1,87 sec und rechts 8,72 $\pm$ 2,20 sec gut den von anderen Autoren bestimmten Werten (vgl. Tab.1).


[sec]
1,0
0,5
0,1
-0,1
-0,5
-1,0
Carotis
Media
ΔT. MAX
ΔT/ 50%
ΔT/ 80%
ΔT. MEAN
ΔT. MAX
ΔT/ 50%
ΔT/ 80%
Imp. Max
Carot.
Imp. Max
Media
Imp. Max
Impulsquot.

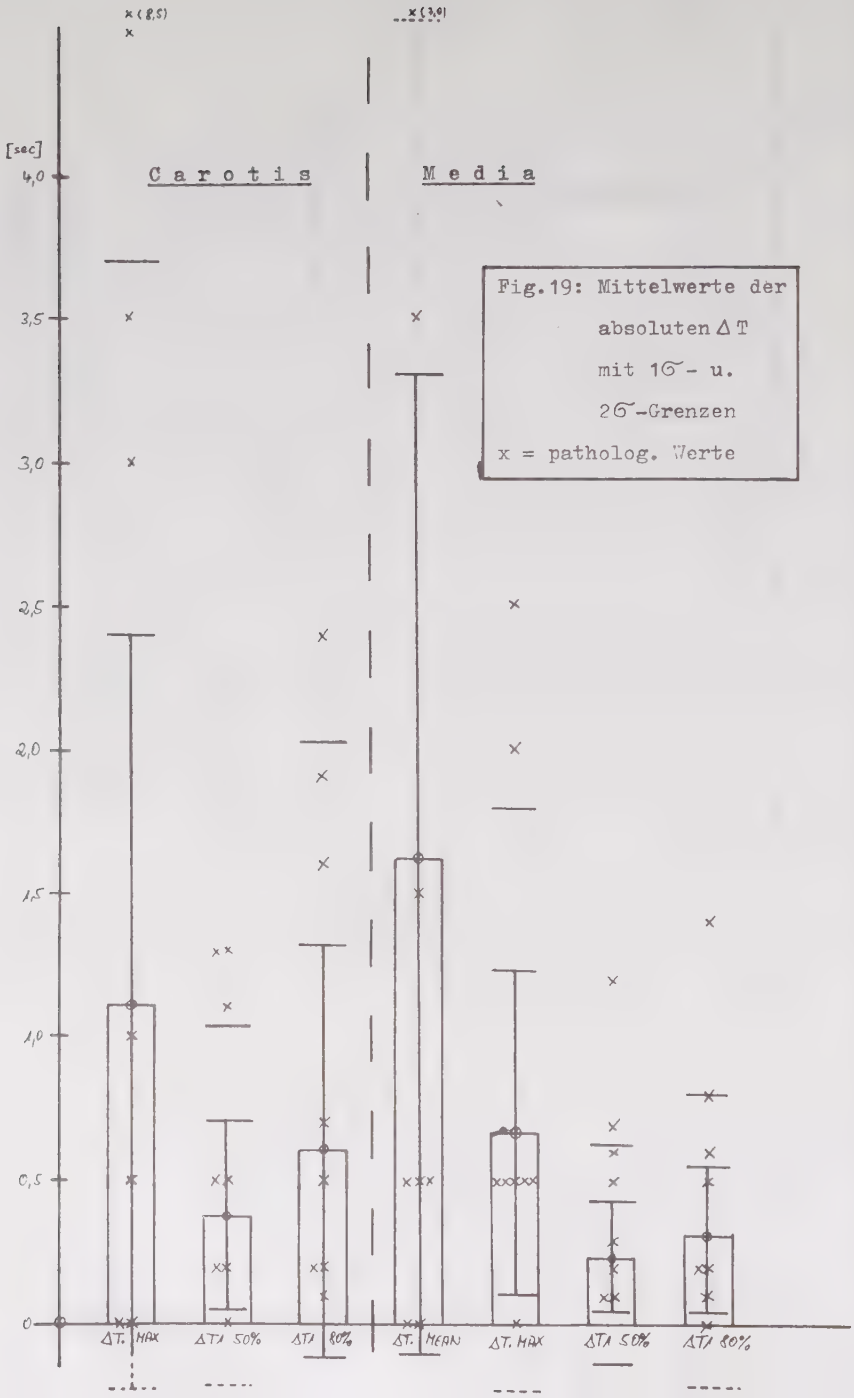


Fig.19: Mittelwerte der absoluten ΔT mit 1σ- u. 2σ-Grenzen
x = patholog. Werte

Zu bemerken ist weiterhin, daß fast alle relativen links-rechts-Differenzen einen negativen Wert zeigen, die entsprechenden Kurvenpunkte werden also links früher durchlaufen als rechts. Aufgrund der kleinen Zahl an Untersuchungen kann dies zufällig bedingt sein. Ein Einfluß der anatomischen Verhältnisse (die linke A.carotis comm. entspringt direkt aus dem Arcus aortae, die rechte geht aus der A.brachiocephalica hervor) kann aber ebenso wenig ausgeschlossen werden wie ein Einfluß der linksseitigen Injektion. Bei letzterer würde dann der in die V.subclavia mündende Bolus im Reflux (vgl. 47,51) in die V.jugularis emporsteigen und so einen früheren linksseitigen Aktivitätsanstieg vortäuschen.

Ein ähnliches Resultat ergab sich bei einer Auswertung von 65"o.B."-Patienten, die - allerdings ohne bewußt standardisierte Injektion - seit Fertigstellung des Programms im August 1975 bis zum 10.2.1976 in die nuklearmedizinische Abteilung zur Hirnserienszintigraphie überwiesen wurden.

Mit der aus 9 Untersuchungen erstellten Statistik wurden 8 in dieser Zeit angefallene Hirnstudien mit sicher pathologischem Befund korreliert. Bei 5 von 7 links-rechts-Zeitdifferenzen und bei allen 3 Impulsquotienten lagen die pathologischen Werte innerhalb einer Standardabweichung des Normalwertes. Diese Tatsache ist jedoch wegen der sehr geringen Gesamtzahl mit allerhöchster Vorsicht zu interpretieren.

4. Diskussion

4.1. Kritik zur Methode

Die im Programm notwendige Standardisierung der ROI-Kurven-Auswertung erweist sich in manchen Fällen als Quelle verschiedener, meist deutlicher Auswertungsfehler.

Dies wird besonders bei der Carotis-ROI-Analyse deutlich: das Programm sucht grundsätzlich die maximale positive Steigung und bestimmt im Intervall zwischen diesem und dem nächst folgenden relativen Steigungsmaximum das Minimum des Kurvenanstiegs als Äquivalent für den verringerten Kurvenanstieg in der Carotis-Schulter. Der Zeitpunkt dieses Minimums wird als arterielles Maximum ausgegeben. Liegen zwischen absolutem Steigungsmaximum und Carotis-Schulter jedoch weitere Maxima bzw. erfolgt zufällig der maximale Kurvenanstieg erst nach der Schulter (Fig.20), so wird dies vom Programm nicht erkannt und für Zeitpunkt und Impulshöhe des arteriellen Maximums falsche Werte ausgedruckt. Dies pflanzt sich auch in die Grenzsuche fort, denn hierbei wird dann der Zeitpunkt berechnet, zu dem 50% bzw. 80% des dann falschen arteriellen Maximums erreicht sind.

Trotz richtiger Maximumbestimmung kann eine weitere Fehlermöglichkeit bei der Grenzsuche dann auftreten,

wenn der durch Einstrahlung und/oder venösen Reflux bedingte Vorgipfel der Carotis-ROI-Kurve so überhöht ist, daß schon zu diesem Zeitpunkt 50% oder gar 80% der maximalen arteriellen Impulsrate erreicht werden. In diesem Fall ist, da nur das erstmalige Überschreiten der Grenze ausgegeben wird, wieder keine arterielle Grenze angegeben (Fig.21).

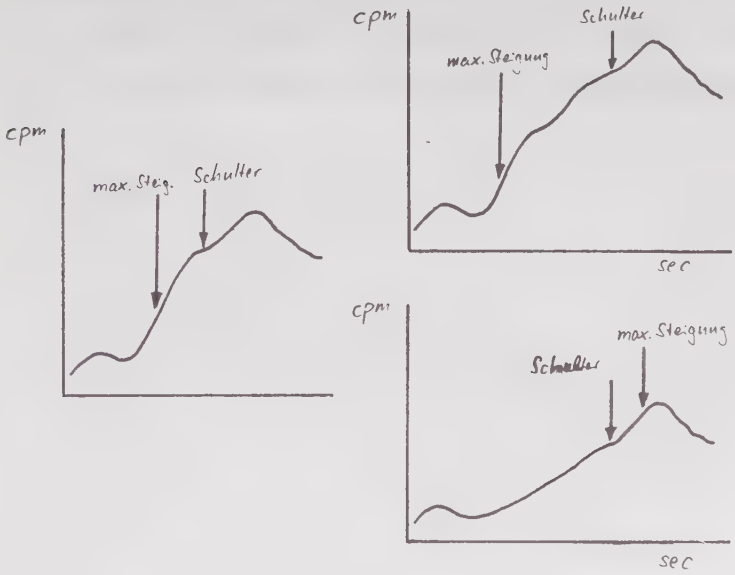


Fig.20: mögliche Variationen des Kurvenanstiegs (schematisch)

Bei der Mediaauswertung können zwar diese Fehler nicht auftreten, denn bei ihr werden Originalkurven verwendet, trotzdem ist auch hier ein Parameter von Fehlermöglichkeiten nicht ausgeschlossen: die "mean transit time"

wird aus den in Kapitel 2.3.3. dargelegten Gründen als Zeitintervall zwischen absolutem Maximum der ersten Ableitungskurve und dem auf dieses als übernächstes folgenden relativen Maximum bestimmt (vgl. Fig.16). Statistische Schwankungen im Verlauf der Aktivitäts-Zeit-Kurve können somit nicht unwesentliche Fehler hervorrufen, wenn sie zusätzliche oder verringerte Gipfel im Kurvenverlauf erzeugen. Einige dieser zu Fehlern führenden Kurvenschwankungen sind in Fig.22 schematisch dargestellt.

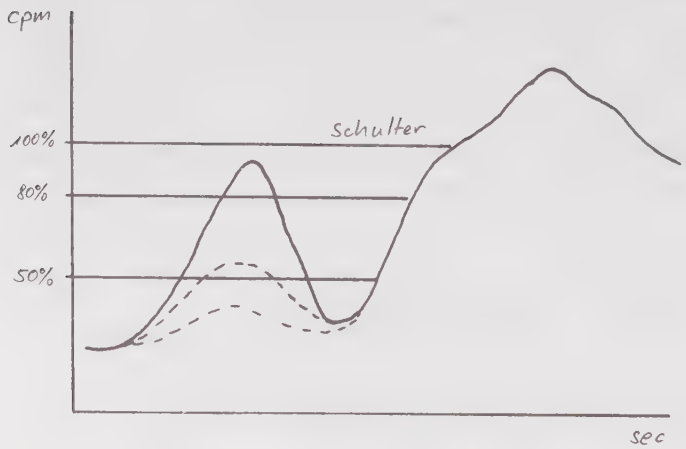


Fig.21: Fehlermöglichkeiten bei der Grenzsuche

Zu all dem kommt, daß gegenwärtig noch keine allgemein anerkannte Interpretation dieser Kurven existiert.

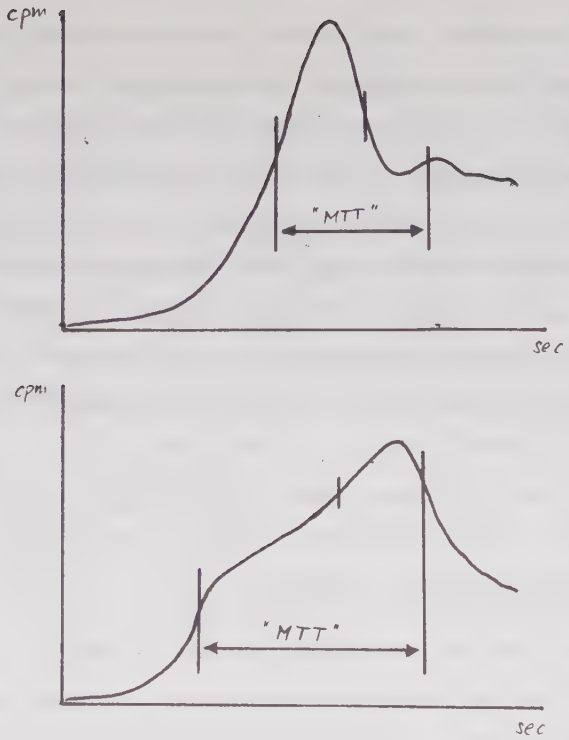


Fig.22: Fehlermöglichkeiten bei der MTT-Bestimmung

Neben den vielen unterschiedlichen Auswertungsgesichtspunkten (vgl. Kap.2.2.2.) liegen beispielsweise über die "mean transit time" bei nicht-diffusiblem Tracer noch keine gesicherten Erkenntnisse vor. Zum einen wird ihr Wert als Index für den "cerebral blood flow" (CBF) angezweifelt (Lassen (22): "for nondiffusible tracer, where V (-olume) is approximately equal to cerebral blood volume, V

cannot be assumed to be constant ... For this reason, one cannot expect to gain reliable information to blood flow from transit time studies with non-diffusible tracers"). Zum anderen scheint die klinische Differenzierung zwischen pathologischen und normalen Werten nur begrenzt möglich zu sein: Rowan (48) findet bei Untersuchungen von Patienten mit cerebrovaskulären Störungen 50% der MTT-Werte innerhalb einer Standardabweichung des Mittelwertes ($\bar{x} \pm \sigma$) von gesunden Patienten; bei Jennett (15) liegen über 50% der "pathologischen" Werte in diesem Intervall. Auch Burke (3) berichtet von einem signifikanten Überlappen der MTT-Werte bei cerebrovaskulären Störungen und derselben Anzahl altersäquivalenter Gesunder.

O'Reilly (44) stellte bei cerebrovaskulären Erkrankungen unter verschiedenen Parametern nur in der Steigung des ansteigenden Teils der Hemisphärenkurve eine Korrelation mit der Erkrankung fest.

Alderson (2) fand bei einer Untersuchung von 500 Kindern bei nur 10 von 509 mit nicht-herdförmigen Befunden positive dynamische Studien und nur in 5 Fällen (1,5%) wurde dadurch eine falsch-negative Diagnose verhindert.

Einen Überblick über das statistische Verhalten von "mean transit time" und "arm-to-head-circulation-time" bei verschiedenen pathologischen Erscheinungen und bei Normalfällen gibt Oldendorf (39).

Viele Autoren berücksichtigen aber in der Interpretation ihrer Kurvenanalyse diese statistische Verteilung ihrer Werte nicht, infolgedessen bleibt oft unerwähnt, ob sich die als pathologisch beurteilte Studie in ihren einzelnen Parametern signifikant von den einzelnen Normalwerten unterscheidet. Hier - wie auch in der vorliegenden Arbeit - müßten die einzelnen Parameter noch daraufhin untersucht werden, ob sie einen signifikanten Unterschied zwischen pathologisch und gesund erbringen.

4.2. Schlußbetrachtung

Wie im vorhergehenden Abschnitt angedeutet, steht eine gezielte und umfassende statistische Betrachtung noch aus. Besonders die Beziehung von normalen und pathologischen Parametern bedarf noch einer genauen Abklärung, die in Kapitel 3.3. angeführten statistischen Ergebnisse beruhen bewußt auf einer geringen, nicht randomisierten Stichprobenzahl, denn es sollte damit nur eine vorläufige Einschätzung der Normalwerte erzielt werden. Bei einer später zu erstellenden Statistik wäre zudem der Einfluß des Lebensalters des Patienten auf die jeweiligen Parame[illegible]
sant

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt - nach einer Darlegung der verschiedenen heute praktizierten Kurveninterpretationen - ein quantitatives Auswertungsprogramm für dynamische Hirnszintigramme. Es werden dabei folgende Parameter analysiert und deren Normalwerte in einer vorläufigen Statistik betrachtet:

5.1. Carotis-ROI:
- 5.1.1. Zeitpunkt des arteriellen Maximums: T.MAX
- 5.1.2. Impulszahl des arteriellen Maximums: IMP.MAX
- 5.1.3. Zeitpunkt, zu dem erstmals 50% bzw.80% des arteriellen Maximums erreicht werden: T1

5.2. Media-ROI:
- 5.2.1. "mean transit time": T.MEAN
- 5.2.2. Zeitpunkt des Maximums: T.MAX
- 5.2.3. Impulszahl des Maximums: IMP.MAX
- 5.2.4. Quotient der Impulszahlen im Maximum und 40 sec p.i.: IMP.MAX/40 SEC
- 5.2.5. Zeitpunkt, zu dem erstmals 50% bzw. 80% des Maximums erreicht werden: T1
- 5.2.6. Zeitpunkt, zu dem erstmals 50% bzw. 80% des Maximums wieder unter-

schritten werden: T2

5.2.7. Steigung der Kurve zum Zeitpunkt T1 für 50% und 80%: ST

Wegen der noch nicht allgemein anerkannten Kurveninterpretation und aufgrund des Verdachts, daß Parameter, wie zum Beispiel die "mean transit time", nicht unbedingt und in jedem Fall signifikante Diagnoserückschlüsse zulassen, scheinen weitere Untersuchungen zur Interpretation der ROI-Kurven angebracht.

6. Anhang

6.1. Flußdiagramme

6.1.1 Flußdiagramm zu CHI 001=HIR 1 S. 57

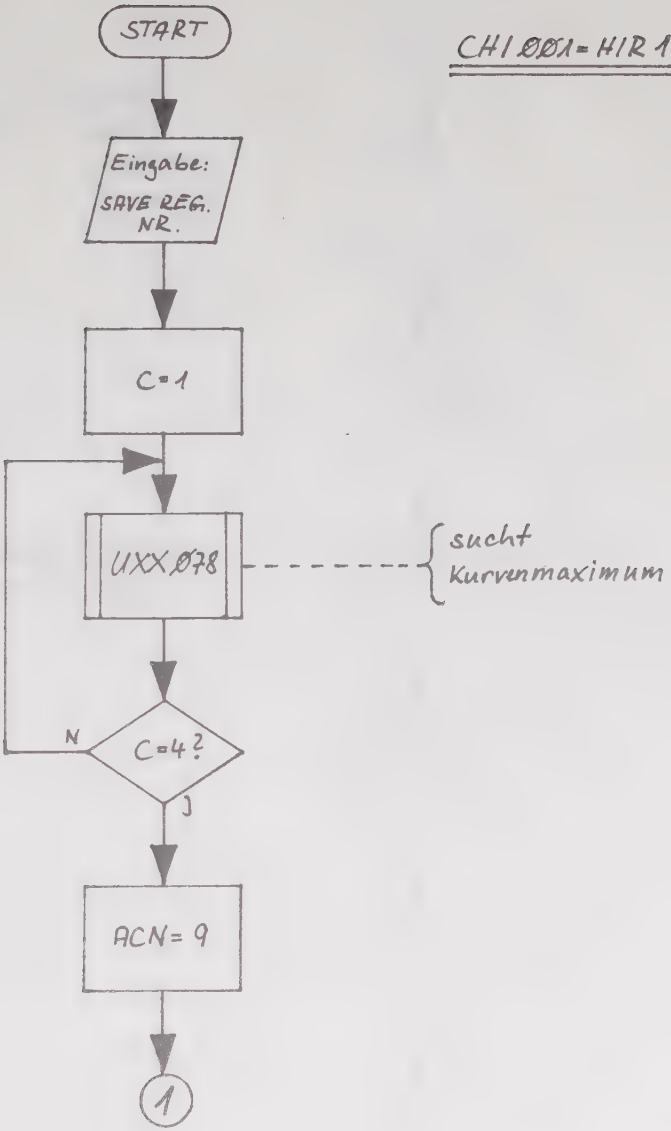
6.1.2 Flußdiagramm zu UXX082+ S. 63.1

6.1.3 Flußdiagramm zu UXX070 S. 63.6

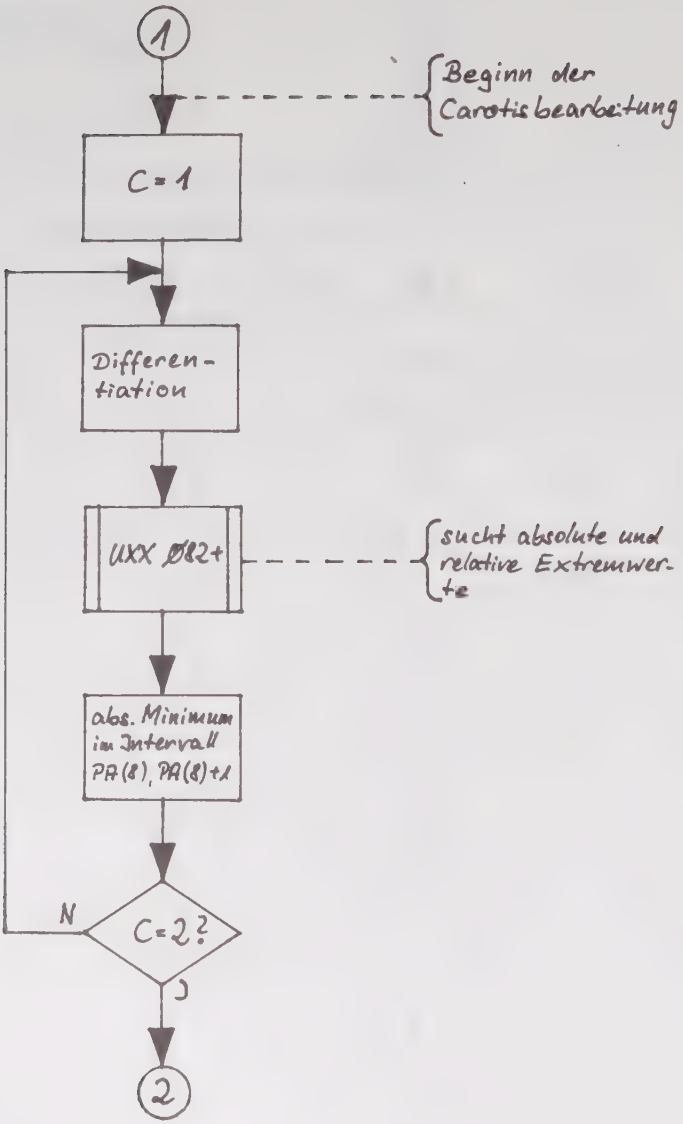
6.1.4 Flußdiagramm zu UXX072 S. 63.8

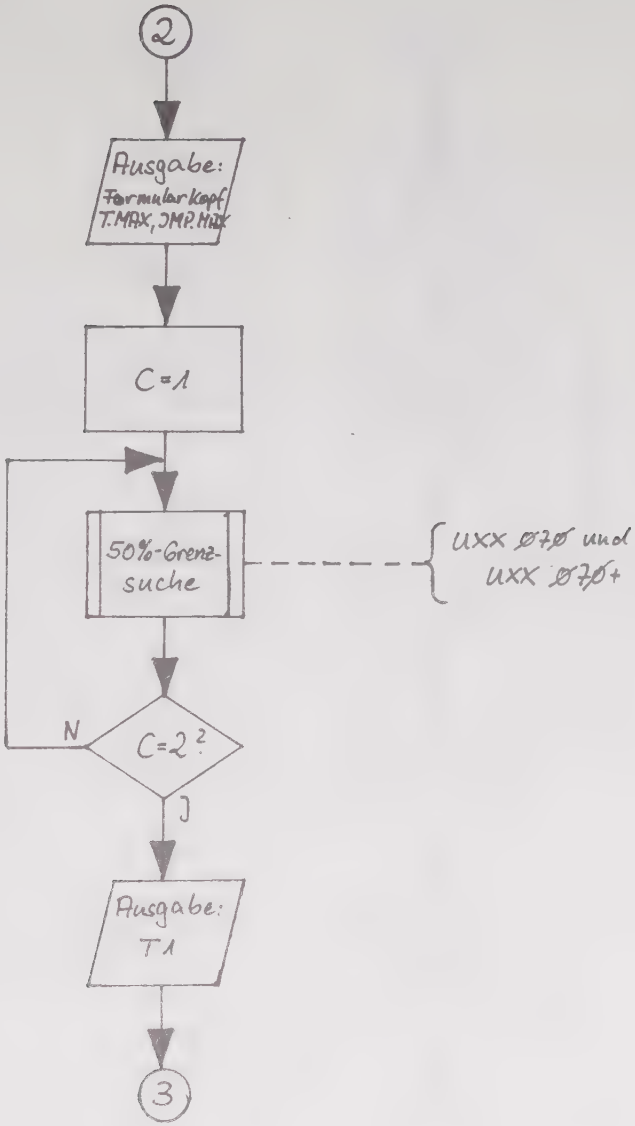
6.2. Listing S. 64

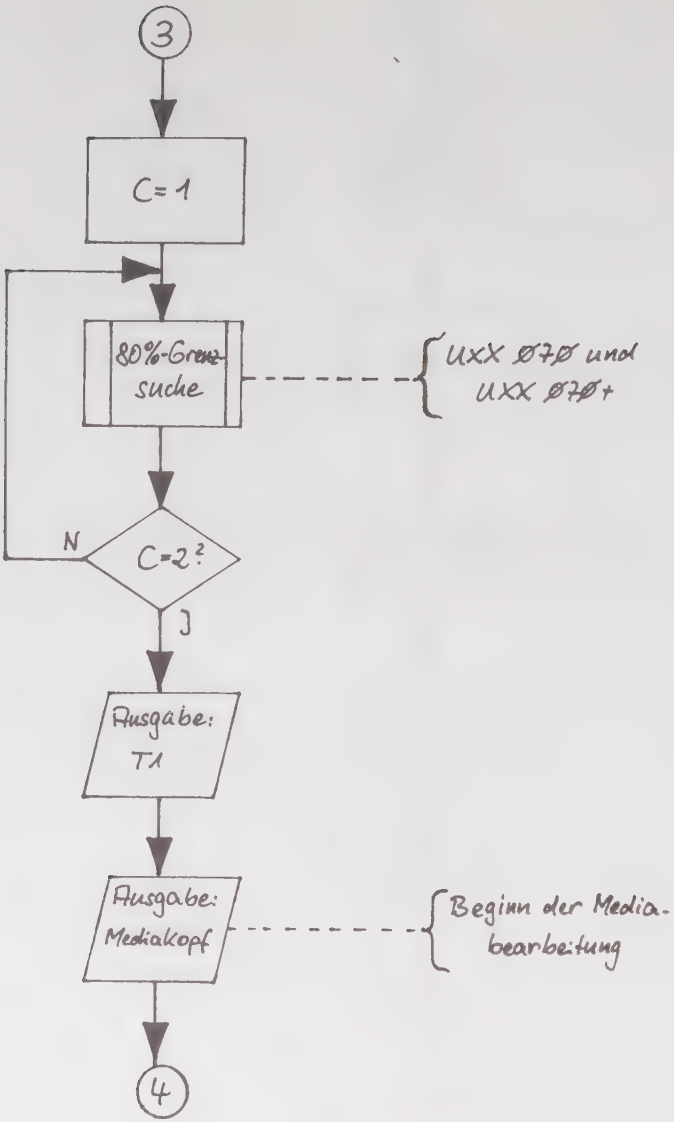
6.3. Beispiel einer Auswertung S. 67

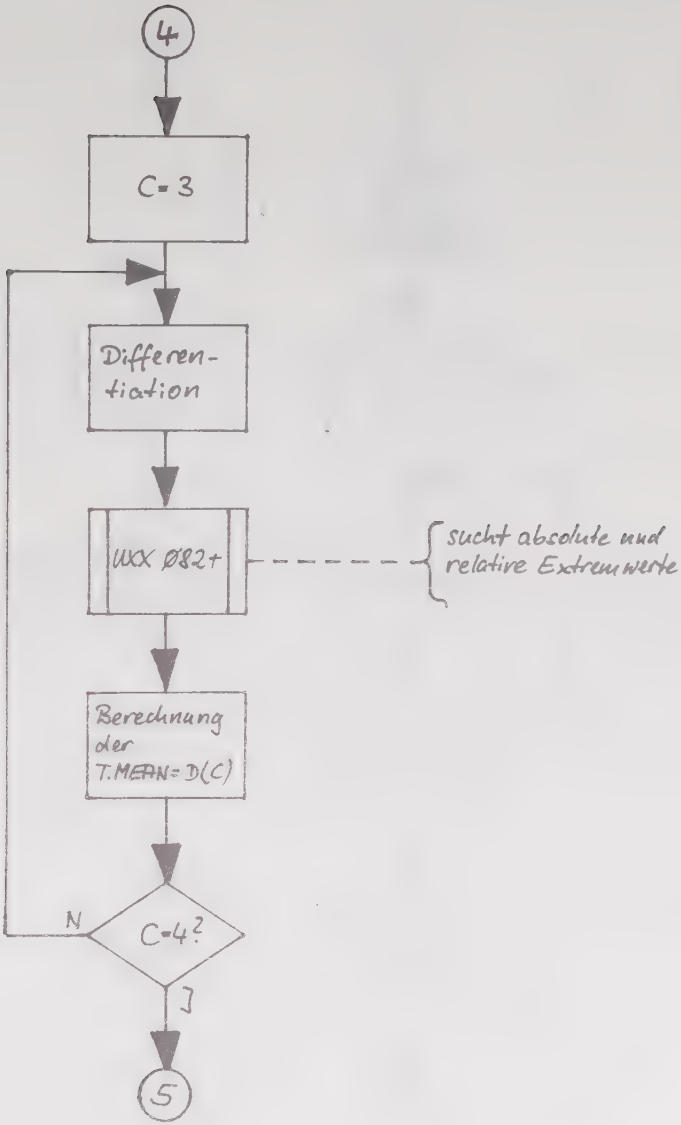

START
Eingabe:
SAVE REG.
NR.
C=1
UXX078
sucht
Kurvenmaximum
C=4?
N
J
ACN=9
1

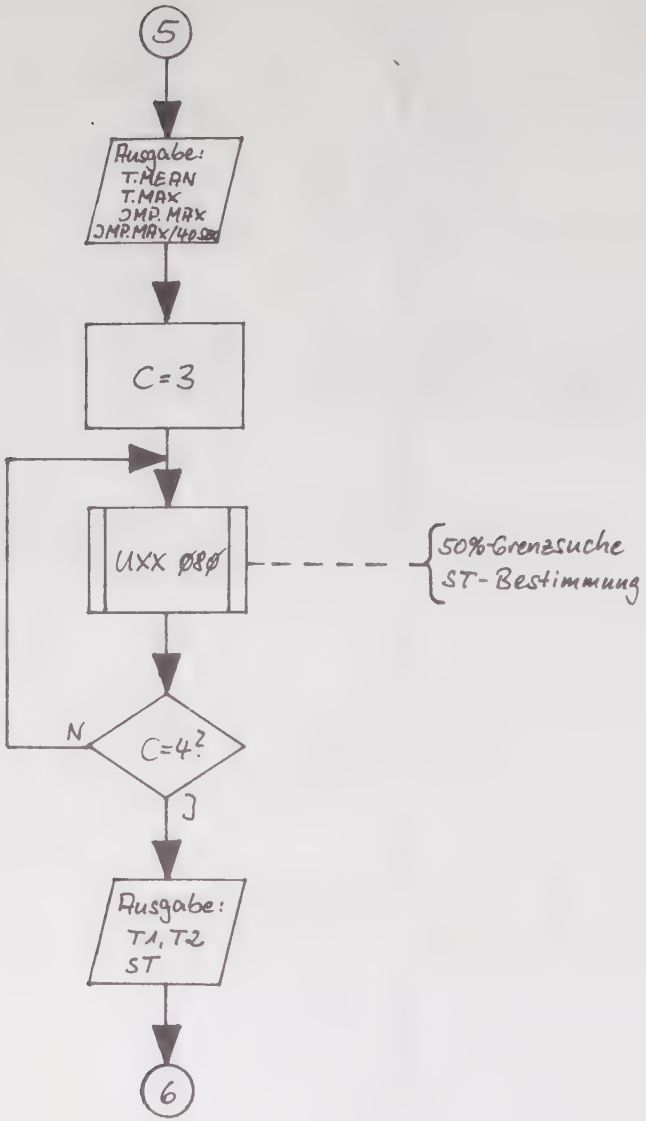
CH1001=HIR1

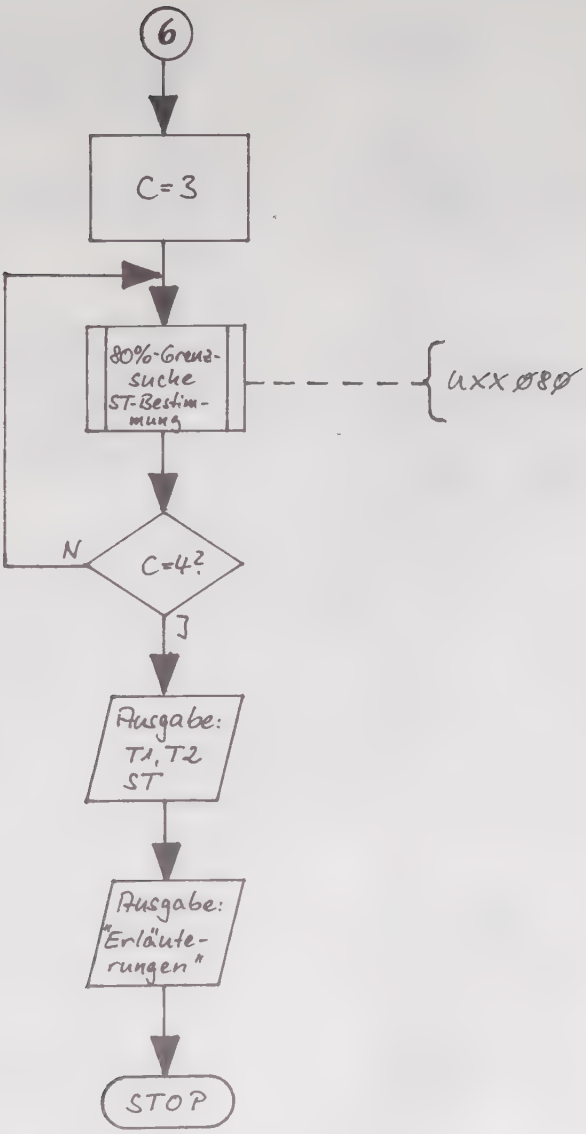

1
Beginn der Carotisbearbeitung
C=1
Differen-tiation
UXX Ø82+
sucht absolute und relative Extremwerte
abs. Minimum im Intervall PA(8), PA(8)+1
N
C=2?
J
2


2
Ausgabe:
Formularkopf
T.MAX, IMP.MAX
C=1
50%-Grenz-
suche
UXX Ø7Ø und
UXX Ø7Ø+
N
C=2²
J
Ausgabe:
T1
3

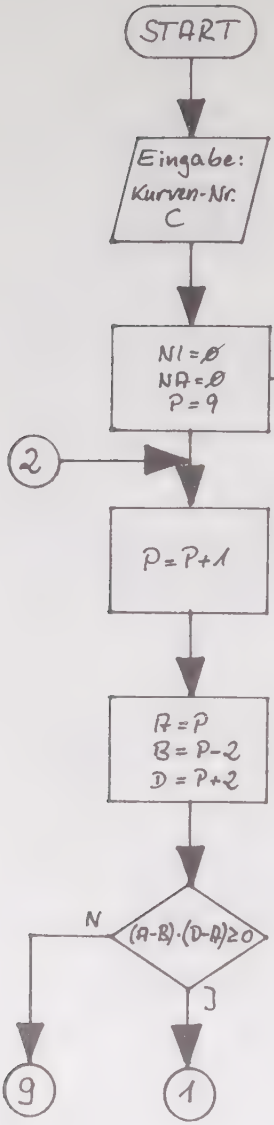

3
C=1
80%-Grenz-suche
UXX Ø7Ø und UXX Ø7Ø+
N
C=2?
J
Ausgabe: T1
Ausgabe: Mediakopf
Beginn der Media-bearbeitung
4


4
C=3
Differen-
tiation
UXX Ø82+
sucht absolute und
relative Extremwerte
Berechnung
der
T.MEAN=D(C)
N
C=4?
J
5


5
Ausgabe:
T.MEAN
T.MAX
DMP.MAX
DMP.MAX/40
C=3
UXX Ø8Ø
50%-Grenzsuche
ST-Bestimmung
N
C=4?
J
Ausgabe:
T1, T2
ST
6

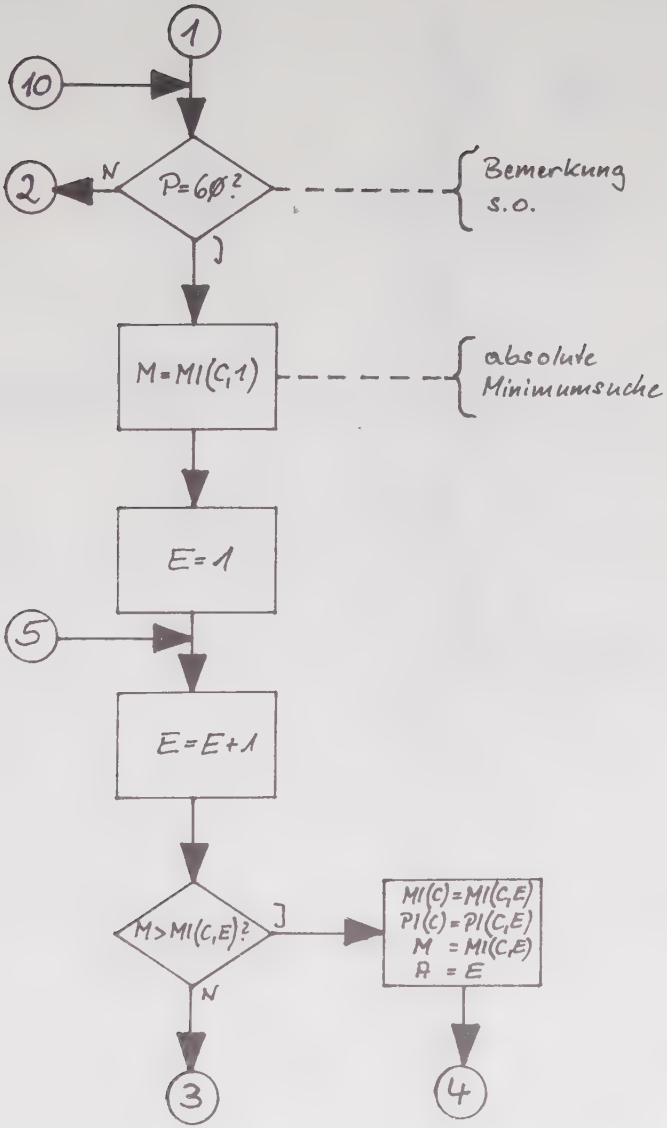

6
C=3
80%-Grenz-suche ST-Bestim-mung
UXX Ø8Ø
N
C=4?
J
Ausgabe: T1, T2 ST
Ausgabe: "Erläute-rungen"
STOP

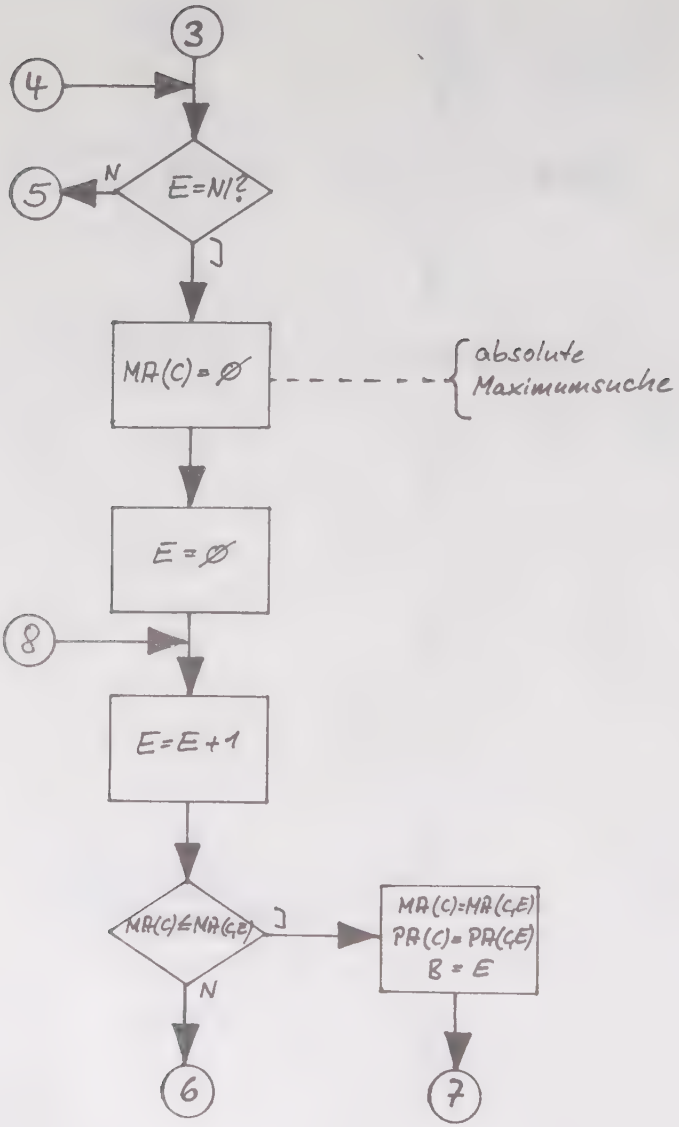
UXX Ø82+

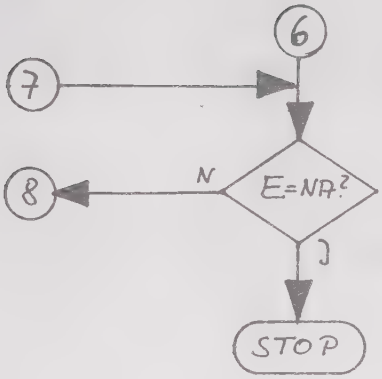


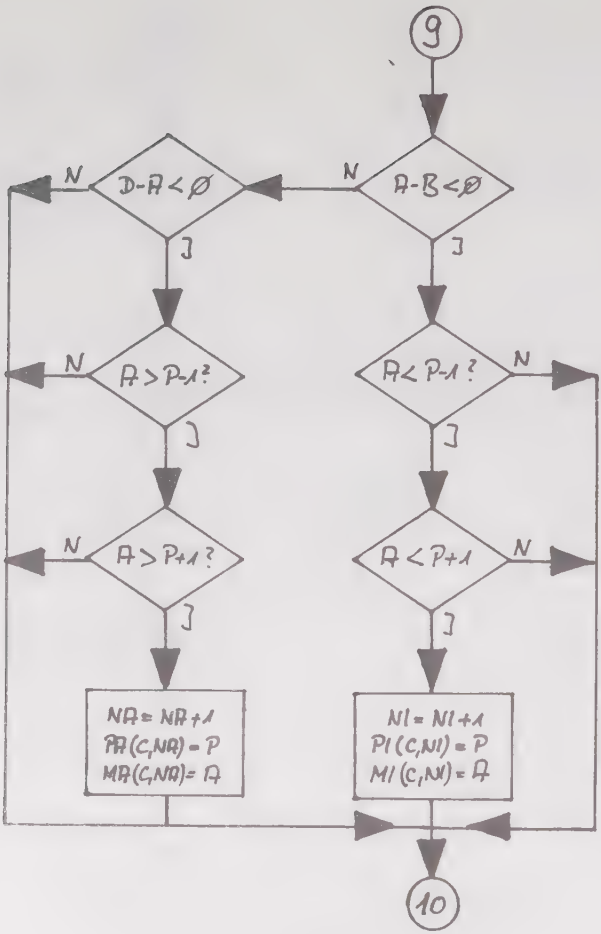
Programm soll im gegebenen Fall im Intervall P=1Ø bis P=6Ø nach Minima und Maxima suchen.

⑨ vgl. S. 63.5

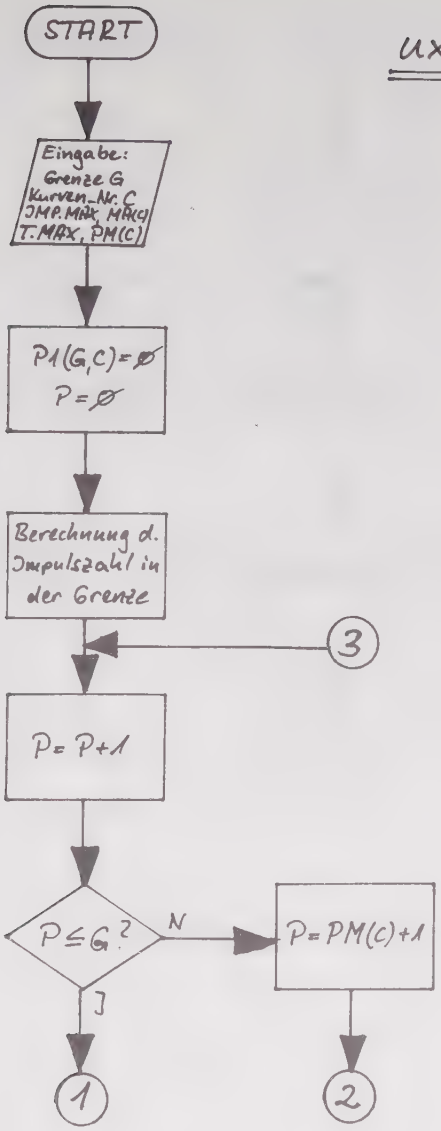

1
10
P=60?
N
2
Bemerkung
s.o.
M=MI(C,1)
absolute
Minimumsuche
E=1
5
E=E+1
M>MI(C,E)?
N
MI(C)=MI(C,E)
PI(C)=PI(C,E)
M =MI(C,E)
A =E
3
4

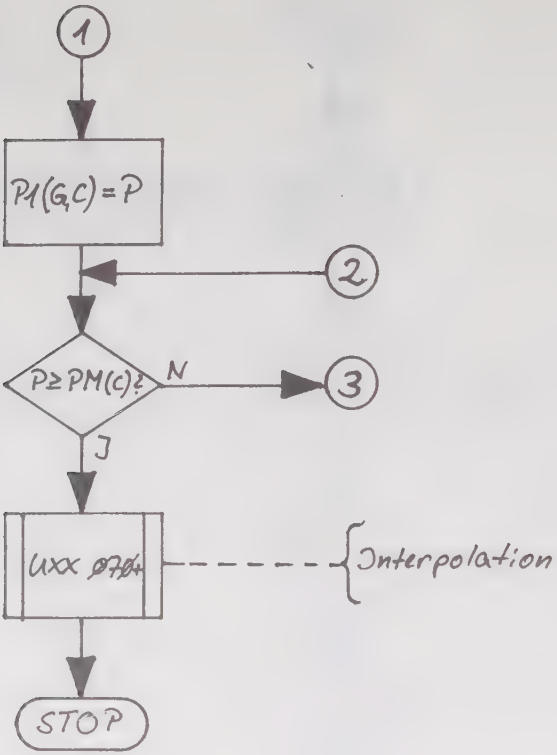

3
4
E=NI?
N
5
MA(C)=∅
absolute
Maximumsuche
E=∅
8
E=E+1
MA(C)∈MA(C,E)
N
MA(C)=MA(C,E)
PA(C)=PA(C,E)
B=E
6
7


6
7
8
N
E=NR?
J
STOP

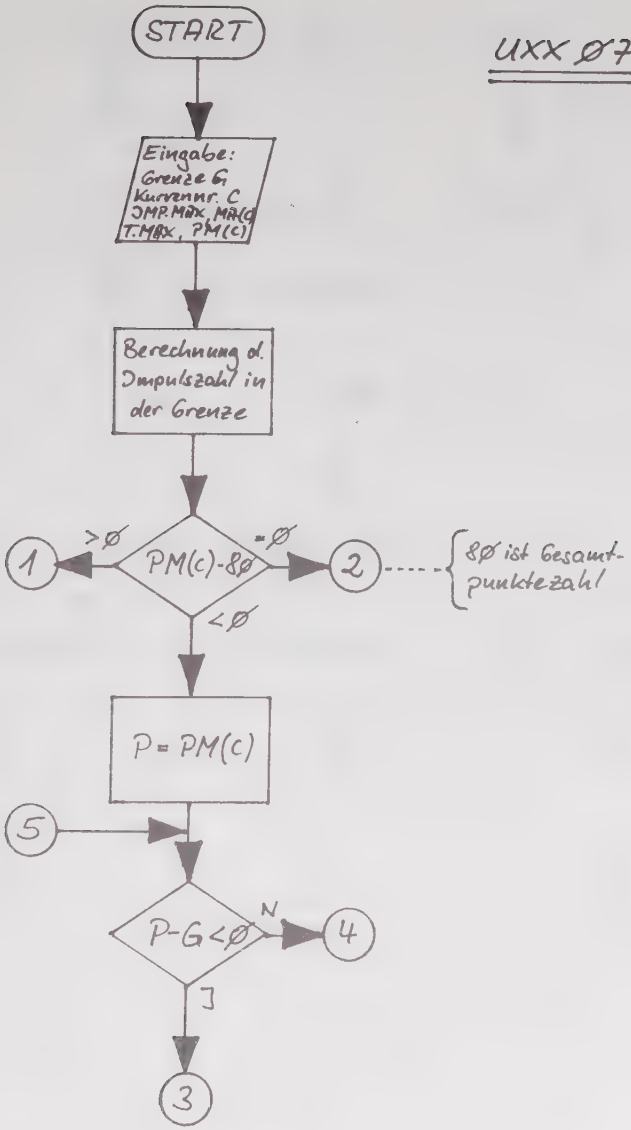

9
D-A<Ø
N
A-B<Ø
N
J
J
A>P-1?
N
A<P-1?
N
J
J
A>P+1?
N
A<P+1
N
J
J
NA=NA+1
PA(C,NA)=P
MA(C,NA)=A
NI=NI+1
PI(C,NI)=P
MI(C,N)=A
10

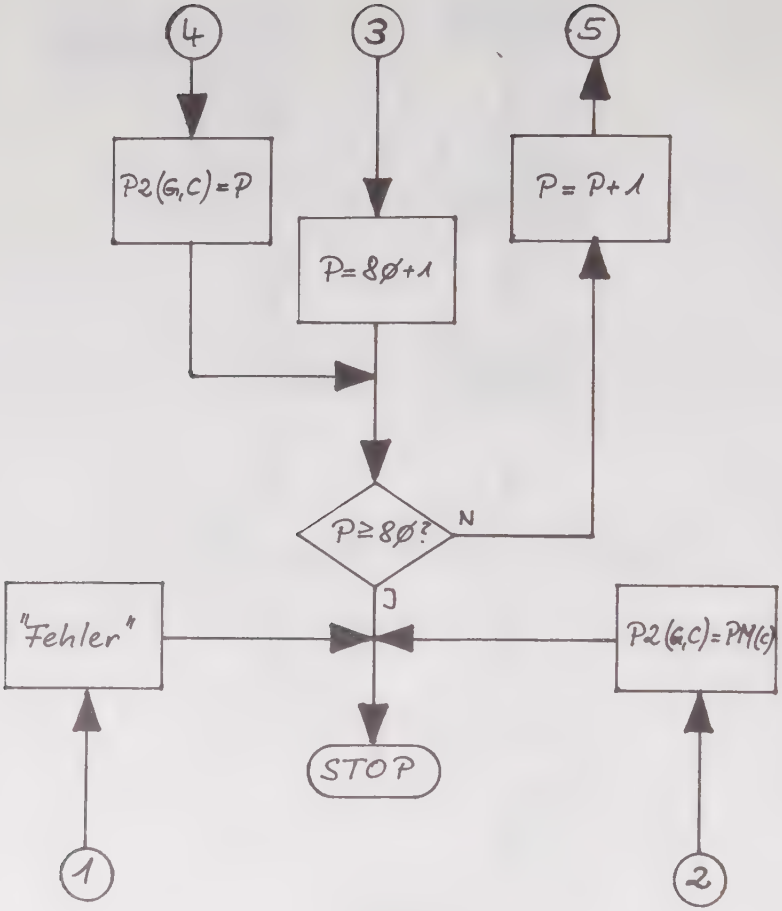
UXX 0720


START
Eingabe:
Grenze G
Kurven_Nr. C
IMP. MAX, MA(C)
T. MAX, PM(C)
P1(G,C)=0
P=0
Berechnung d.
Impulszahl in
der Grenze
3
P=P+1
P≤G ?
N
J
P=PM(C)+1
1
2


1
P1(G,C)=P
2
P≥PM(C)?
N
3
J
UXX 0704
Interpolation
STOP

UXX Ø72


START
Eingabe: Grenze G, Kurvennr. C, IMP.Max, MA(C), T.MAX, PM(C)
Berechnung d. Impulszahl in der Grenze
PM(c)-8Ø
>Ø
=Ø
<Ø
1
2
8Ø ist Gesamtpunktezahl
P = PM(c)
5
P-G<Ø
N
J
4
3


4
3
5
P2(G,C)=P
P=8Ø+1
P=P+1
P≥8Ø?
N
J
"Fehler"
P2(G,C)=PM(C)
STOP
1
2

W A

C: FOCAL-GII 1972

```
1.10 T "CHI001=HIR1,2.2.76",!;C ME VERTET DYNAMISCHE HIRNSTU[illegible]
1.20 C ALLE POI-KURVEN MUESSEN IN EINEM SAVE REG. ABGESPEICHERT SEIN
1.40 C ENTHAELT UXX070,70+,72,72+,76,78,80,82+

2.20 A "SAVE REG. NR.",SA
2.30 U R SA;F C=1,4;D 33.24
2.40 D 99.32;X FX(-1,ACN,9)
2.50 G 3.3

3.10 C BEARBEITEN DER CAROTIS/VERTEBRALIS
3.12 F P=3,FROIP()-2;X FROID(FROIG(C,P+2)+2*FROIG(C,P+1)-FROIG(C,P-2)
-2*FROIG(C,P-1),8,P)
3.14 S C=8;D 36.14;D 36.36
3.16 S C=8;S NI=0;F P=PA(8),PA(8,B(8)+1);S A=FROIG(C,P);D 36.16
3.18 D 36.28;R
3.30 S C=1;D 3;S D(1)=PI(3,1)
3.3[illegible] S [illegible]
3.3[illegible] [illegible]
3.40 S G=50;D 9.23;D 9.6
3.42 F C=1,2;S [illegible]
3.44 D 9.62;D 9.31
3.46 S G=30;D 9.6;D 3.42;D 3.44;G 4.12

4.10 C BEARBEITEN DER MEDIA
4.12 D 9.34
4.14 [illegible]
4.15 S C=4;D 3.12;D 3.14;S D(4)=(PA(8,B(3)+2)-PA(8))/2
4.[illegible] [illegible] 9.37 [illegible]
4.[illegible] F C=3,4;[illegible]
4.22 D 9.74;D 9.31
4.24 S G=30;D 9.6;D 4.2;D 4.22
4.30 D 1[illegible];T !!
4.42 Q
4.50 S P(C)=PI(G,C);S A(C)=(FROIG(C,P(C)+1)-FROIG(C,[illegible]

9.10 C AUSGABE
9.12 T !!!!;D 33.4;D 9.14;T "DYNAMISCHE HIRNSTUDIE",!;D 9.1[illegible]
!!;G 9.13
9.14 F I=1,20;T " "
9.16 F I=1,21;T "*"
9.18 U I;T !!!
9.20 T "                    LINKE CAROTIS    RECHTE CAROTIS       LI/RE
DT",!
9.[illegible] T "                    *************    **************       *****
****",!
9.24 [illegible]
9.25 D 9.48;T FROIG(1,D(1));D 9.52;T FROIG(2,D(2));D 9.66;T [illegible]
(1))/[illegible]
9.28 T !;D 9.64;F Z=1,2;T "TI ";D 9.68
9.30 F I=1,4;T " "
9.31 T FABS((PI(G,C-2)-PI(G,C-1))/2)
9.32 D 9.52;T PI(G,C)/2;D 9.33
9.33 F I=1,[illegible];T " "
9.34 T !!"                      LINKE MEDIA      RECHTE MEDIA        LI[illegible]
  DT",!;D 9.2[illegible]
9.36 T !;D 9.52;D 9.33;F Z=1,2;T "TI";D 9.3;T "T[illegible]";D 9.3;T "[illegible]
```

```
9.37 D 9.7;T "DT1"
9.38 D 9.43;T MA(3);D 9.52;T MA(4);D 9.66;T MA(3)/MA(4),!;G 9.4
9.4? D 9.5;T MA(3)/FROIG(3,80);D 9.52;T MA(4)/FROIG(4,80);G 9.41
9.41 D 9.66;T MA(3)*FROIG(4,80)/FROIG(3,80)*MA(4),!
9.42 D 9.54;T PM(3)/2;D 9.52;T PM(4)/2;D 9.62;T FABS((PM(3)-PM(4))/2)
!;G 9.38
9.44 D 9.56;T D(3);D 9.52;T D(4);D 9.62;T FABS(D(3)-D(4)),!;G 9.42
9.46 D 9.3;T P(C)/2;T " ",P2(G,C)/2;T " ",A(C)," "
9.48 T "IMP.MAX:";F I=1,9;T " "
9.50 T "IMP.MAX/48SEK:    "
9.52 F I=1,11;T " "
9.54 T "T.MAX:",%5.02;F I=1,11;T " "
9.56 T "T.MEAN:",%5.02;D 9.58
9.58 F I=1,10;T " "
9.60 T !,33,G,"%",33.1;D 9.32
9.62 F I=1,17;T " "
9.64 F I=1,2?;T " "
9.66 F I=1,3;T " "
9.68 F I=1,15;T " "
9.72 F I=1,5;T " "
9.74 F I=1,?;T " "

10.10 T !!,"ERLAEUTERUNGEN:",!
10.20 T "1) ALLE ZEITANGABEN IN SEC",!
10.30 T "2) DT=ZEITDIFF [illegible]",!
10.40 T "3) T1= ZEIT,[illegible] SCHRITT[illegible]",!
10.50 T "   T2= ZEIT,[illegible]SCHNITTEN [illegible]",!
10.?? T "4) ST= RELAT.STEILHEIT DER KURVE IN DIESEM %WERT",!
10.?? T "5) T.[illegible] TIME",!!!!

33.?? C UXX873 3?.11.74 SUCHT MAXIMUM DER ROI-KURVE NR.C
33.21 C [illegible]
33.?? C [illegible] MA(C) UND PM(C) ZURUECK.
33.?? C I[illegible]LSFALLE WIRD DAS SPAE[illegible] GENOMMEN.
33.?? S [illegible](C)=[illegible] P=1,FROIP();D 33.25
33.?? I ([illegible](C)-FROIG(C,P))33.23,33.24
33.?? [illegible](C)=FROIG(C,P);[illegible] PM(C)=P
33.?? C [illegible] [illegible].11.74 [illegible]
33.?? T !!,"[illegible]ISCHE [illegible]",!,"[illegible]ICHES ";G 33.41
33.41 T "[illegible] INSTITUT",!,"UNIVERSITAET TUEBINGEN",!!!

35.?? C UXX?70 30.11.74 SUCHT UEBERGEBENE GRENZE G BEI ROI-KURVEN
35.?? C [illegible]MAXIM[illegible](C),X-WERT PM(C)
35.?? C UND DER GRENZE G IN PROZENT DES MAXIMUMS,RUECKGABE VON P1(G,C)

35.?? C IM ZWEIFELSFALLE WIRD DER ERSTE AUFTRETENDE G-WERT GENOMMEN
35.?? C P1(G,C) IST X-WERT DER GRENZE G ODER DER LETZTE WERT DAVOR
35.?? C AUFRUF: D 35.52
35.?? S P1(G,C)-[illegible];F P=1,PM(C);I (FROIG(C,P)-G(C))35
.[illegible],35.56
35.?? S P1(G,C)=P
35.?? [illegible]+1
35.?? C UXX77?+ 30.11.74 INTERPOLIERT P1(G,C). AUFRUF: D 35.53 NACH UX
X7?
35.?? [illegible]=P1(G,C);I (P)[illegible];S P1(G,C)=P+<G(C)-FROIG(C,P)>/<FROI
(C,P+1)-FROIG(C,P)>
35.?? [illegible]P1(G,C)[illegible]IG(C,P+1)
35.6? C UXX072 30.11.74 SUCHT UEBERGEBENE GRENZE G BEI ROI-KURVEN
35.6? C UEBERGABE VON KURVENNUMMER C,KURVENMAXIMUM MA(C),X-WERT PM(C)
35.?? C UND DER GRENZE G IN PROZENT DES MAXIMUMS,RUECKGABE VON P2(G,C)

35.66 C IM ZWEIFELSFALLE WIRD DER ERSTE AUFTRETENDE G-WERT NACH DEM
35.68 C MAXIMUM GENOMMEN.P2(G,C) IST DER X-WERT DER GRENZE G ODER DER
35.70 C LETZTE WERT DAVOR.
35.72 C AUFRUF: D 35.73
35.73 S G(C)=MA(C)*G/1[illegible];I (PM(C)-FROIP())35.74,35.75;T "35.73!!";Q
35.74 F P=PM(C),FROIP();I (FROIG(C,P)-G(C))35.78,35.76,35.76
35.75 S P2(G,C)=PM(C)
35.76 S P2(G,C)=P
```

```
 35.78 S P=FROIP()+1
 35.79 C UXX072+ 30.11.74 INTERPOLIERT P2(G,C). AUFRUF: D 35.8 NACH UXX
072
 35.80 S P=P2(G,C);I (P-1-FROIP())35.76;S P2(G,C)=P+<FROIG(C,P)-G(C)>/<
FROIG(C,P)-FROIG(C,P+1)>
 35.81 C UXX080 30.11.74 GRENZSUCHE NACH UXX040 OD.78 .AUFRUF: D 35.83
 35.82 C UEBERGABE: KURVE C, GRENZE G(%MAX). ZURUECK: P1(G,C),P2(G,C)
INTERPOLIERT.
 35.83 D 35.52;D 35.58;D 35.73;D 35.8

 36.02 C UXX082+ 9.12.74 SUCHT ALLE RELATIVEN UND ABSOLUTEN EXTREM-
 36.04 C WERTE EINER KURVE UND ORDNET SIE NACH MINIMA UND MAXIMA.
 36.05 C SUCHT AUS MINIMA UND MAXIMA JEWEILS ABSOLUTEN WERT.
 36.06 C UEBERGABE: KURVEN-NR. C; ZURUECK: ANZAHL DER MINIMA,NI,X-WERT
 36.08 C DER MINIMA,PI(C,NI),MINIMA,MI(C,NI),ANZAHL DER MAXIMA,NA
 36.10 C X-WERT DER MAXIMA,PA(C,NA) UND MAXIMA,MA(C,NA).
 36.12 C AUFRUF: D 36.13
 36.13 D 36.14;D 36.28;D 36.36
 36.14 S NI=0;S NA=0;F P=10,62;S A=FROIG(C,P);D 36.16
 36.16 S B=FROIG(C,P-2);S D=FROIG(C,P+2);D 36.18
 36.18 I ((A-B)*(D-A))36.19
 36.19 I (A-B)36.20;I (D-A)36.23
 36.20 I (A-FROIG(C,P-1))36.21
 36.21 I (A-FROIG(C,P+1))36.22
 36.22 S NI=NI+1;S PI(C,NI)=P;S MI(C,NI)=A
 36.23 I (FROIG(C,P-1)-A)36.24
 36.24 I (FROIG(C,P+1)-A)36.25
 36.25 S NA=NA+1;S PA(C,NA)=P;S MA(C,NA)=A
 36.26 C ABSOLUTES MINIMUM:
 36.28 S M=MI(C,1);F E=2,NI;I (MI(C,E)-M)36.32
 36.32 S MI(C)=MI(C,E);S PI(C)=PI(C,E);S M=MI(C,E);S A=E
 36.34 C ABSOLUTES MAXIMUM:
 36.36 S MA(C)=0;F E=1,NA;I (MA(C)-MA(C,E))36.38,36.38
 36.38 S MA(C)=MA(C,E);S PA(C)=PA(C,E);S B(C)=E

 99.01 C V007
 99.22 S SREG=3434.;C =20362(8) START SAVE REG.BLOCK
 99.32 D 99.2;S ACN=SREG+378.;C =20362(8)+572(8)=21154(8) KURVENZAHL
```

G
C II001=HIP1,2.2.76
SAVE REG.NR.:4

NUKLEARMEDIZINISCHE ABTEILUNG
MEDIZINISCHES STRAHLENINSTITUT
UNIVERSITAET TUEBINGEN

DYNAMISCHE HIRNSTUDIE
****

[redacted], [redacted], CI/121/76, HRN, D, 12/2/76

	LINKE CAROTIS	RECHTE CAROTIS	LI/RE	DT
	*************	*************	*****	****
T.MAX:	18.50	19.50		1.00
IMP.MAX:	[illegible]	533.[illegible]	0.89	
	T1	T1		
50%	15.5	16.0		0.5
80%	16.7	17.5		[illegible]

	LINKE MEDIA	RECHTE MEDIA	LI/RE	DT
	*************	*************	*****	****
T.MEAN:	7.50	8.00		0.50
T.MAX:	22.00	19.50		2.50
IMP.MAX:	322.00	892.00	0.92	
IMP.MAX/40SEK:	2.47	2.69	0.92	

	T1	T2	ST	T1	T2	ST	DT1
50%	17.5	29.5	0.9	16.3	27.0	1.1	1.[illegible]
80%	19.3	25.5	0.6	17.9	23.5	0.7	1.4

ERLAEUTERUNGEN:
1) ALLE ZEITANGABEN IN SEC
2) DT=ZEITDIFFERENZ
3) T1= ZEIT,ZU DER %WERT UEBERSCHRITTEN WIRD
   T2= ZEIT,ZU DER %WERT WIEDER UNTERSCHRITTEN WIRD
4) ST= RELAT.STEILHEIT DER KURVE IN DIESEM %WERT
5) T.MEAN=MEAN TRANSIT TIME

*

7. Literaturverzeichnis

1. ANGER, H.O.: The scintillation camera for radioisotope localisation, in G. HOFFMANN und K.E. SCHEER: Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik, S. 1-21
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1967

2. ALDERSON, P.O., D.L. GILDAY and A. WILKIE: The value of rapid sequence scintigraphy in pediatric brain scanning, J.Nukl.Med. 15,1: 511, 1974

3. BURKE, G. and A. HALKO: Cerebral blood flow studies with sodium pertechnetate Tc 99m and the scintillation camera, J.Am.Med.Ass. 204: 319-324, 1968

4. CIFFONE, D.L., J.W. GAMEL, W.H. MARSHALL, and L.A. SAPIRSTEIN: A method of employing external counting techniques to obtain the mean transit time and distribution of transit times of isotope passage through the head, in M. BROCK: CBF-Symposium, Mainz 1969, S. 56-58

5. ERICKSON, J.J., A.B. BRILL, D.D. PATTON, H. WILLIAMS, and R.R. PRICE: Automated brain bolus analysis and significance of various extracted parameters, J.Nucl.Med. 15:489, 1974

6. FISH, M.B., M. POLLYCOVE, S. O'REILLY and A. KHENTIGAN: Rapid sequential cranial scintiphotography for the vascular characterization of brain lesions, J.Nucl.Med. 8: [illegible]

7. FISH, M.B., M. POLLYCOVE, S. O'REILLY, A. KHENTIGAN and R.L. KOCK: Vascular characterization of brain lesions by rapid sequential cranial scintiphotography, J.Nucl.Med. 9: 249-259, 1968

8. FRIDRICH, R.: Nuklearmedizinischer Beitrag zur Diagnose zerebrovaskulärer Insulte, Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 62: 143-149

9. HARBERT, J.C., F.B. CURL and G.W. JONES: The effect of injection volume on radionuclide cerebral angiograms, J.Nucl.Med. 14: 205-207, 1973

10. HENDRICKS, K.O., J.T. LAMBETH and A. GOTTSCHALK: Correlation of cerebral blood flow dynamics with time lapse scintiphotography using the gamma camera with multichannel analyzer, J.Nucl.Med. 8: 263, 1967

11. JACKSON, G.L. and N. BLOSSER: Nondestructive method for measuring cerebral hemispheric blood flow - a preliminary report using a gamma camera, J.Nucl.Med. 10: 501-507, 1969

12. JACKSON, G.L. and N. BLOSSER: Cerebral hemispheric blood flow: clinical correlation, Int.J. Appl.Rad.and Isotopes 22: 593-601, 1971

13. JACKSON, G.L. and N. BLOSSER: Cerebral hemispheric blood flow, Pennsylvania Medicine 75: 52-53, 1972

14. JANEWAY, R., G. SCHWEITZER, D. ADDARIO, R.L. WITCOFSKI and C.D. MAYNARD: Precision analysis of intravenous rapid sequence scintigraphy: further experience with the gamma camera, in R.W. ROSS RUSSEL: Brain and blood flow -

proceedings of the 4th international symposium on rCBF, London 1970: 48-53

15. JENNETT, B. and J.O. ROWAN: Transit time as an index of cerebral circulation, in J.ST. MEYER: CBF - progress in brain research, Vol.35: 365-374

16. KETY, S.S. and C.F. SCHMIDT: The nitrous oxide methode for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values, J.Clin.Invest. 27: 476-483, 1948

17. KINSER, J. and H. RÖSLER: Brain scintigraphy, Med.Progr.Technol. 2: 63-70, 1974

18. KLANOVA, J. and P. HEINIS: The mean transit time determined with the gamma camera as a value of cerebral blood flow, Radiologica clinica et biologica 41: 193-197, 1972

19. KOSTAMIS, P., C. CONSTANTINIDES, C. PAPAGEORGIOU, D. BINOPOULOS and B. MALAMOS: Evaluation of cerebral circulation by using ^{99m}Tc pertechnetate and the scintillation camera, Nucl.Med. (Stgt.) Suppl. 10: 264-268, 1972

20. KURIYAMA, Y., T. AOYAMA, K. TADA, S. YONEDA, T. NUKADA and H. ABE: Interrelationships among regional cerebral blood flow, mean transit time, vascular volume and cerebral vascular resistance, Stroke 5: 719-724, 1974

21. LANE, S.D., D.D. PATTON, E.V. STAAB and R.J. BAGLAN: Simple technique for rapid bolus injection, J.Nucl.Med. 13: 118-119, 1972

22. LASSEN, N.A. and D.H. INGVAR: Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow, in E.J. POTCHEN and V.R. MCCREADY: Progress in nuc-

lear medecine, University Park Press, Baltimore, 1969 (zitiert nach MOSES, D.C.)

23. LAVY, S.: Hemispheric mean transit time of a non-diffusible radioactive tracer in acute stroke, European Neurology 9: 197-201, 1973

24. LUSINS, J. and J.H. KATZ: The natural history of nonsurgically trated subdural hematoma as studied by rapid-sequence scintiphotography, J.Nucl.Med. 15: 1084-1088, 1974

25. MESCHAN, J.: Statistical relationship of brain scans cervicocranial dynamic studies and cerebral arteriogramms, Radiology 100: 623-629, 1971

26. MONGEAU, B.: La mesure du débit sanguin cérébral avec les substances radioactives et la caméra gamma à cristeaux multiples, L'Union médicale du Canada 100: 908-918, 1971

27. MOSES, D.C., T.K. NATARAJAN, T.J. PREVIOSI, G.B. UDVARHELYI, and N. WAGNER: Quantitative cerebral circulation studies with sodium pertechnetate, J.Nucl.Med. 14: 142-148, 1973

28. NELSON, J.P., D.D. WATSON and S. GOTTLIEB: Rapid bolus injection of radioisotopes, J.Nucl.Med. 13: 457, 1972

29. NYLIN, G., B.P. SILFVERSKIOLD, S. LOFSTEDT, O. REGNSTROM and S. HEDLUND: Studies on cerebral blood flow in man using radioactive-labelled erythrocytes, Brain 83: 293, 1960

30. OJEMANN, R.G., B. HOOP, G.L. BROWNELL and W.H. SHEA: Extracranial measurement of regional cerebral circulation, J.Nucl.Med. 12: 532-539, 1971

31. OLDENDORF, W.H., P.H. CRANDELL, R.A. NORDYKE and A.S.

ROSE: A comparison of the arrival in the cerebral hemispheres of intravenously injected radioisotope. A preliminary report. Neurology 10: 223-227, 1960

32. OLDENDORF, W.H. and P.H. CRANDELL: Billateral cerebral circulation curves obtained by injection of radioisotopes, J.Neurosurg. 18: 195-200, 1961

33. OLDENDORF, W.H.: Measurement of cerebral blood flow by external collimation following intravenous injection of radioisotope, IRE Transact.on Bio-Med. Electronics BME 8: 173, 1961

34. OLDENDORF, W.H.: Measuremnt of the transit time of cerebral circulation by external detection of an intravenously injected readioisotope, J.Nucl.Med. 3: 382-398, 1962

35. OLDENDORF, W.H.: The absolute measurement of cerebral blood flow by an intravenous radioisotope technique, in H. BERTHA: Hirnkreislauf in Forschung und Klinik - 1st Salzburg Symposium, 1962

36. OLDENDORF, W.H.: Clinical radioisotope studies of cerebral circulation time, in O. EICHHORN: Hirnkreislauf in Forschung und Klinik - 2nd Salzburg Symposium, 1964

37. OLDENDORF, W.H., M. KITANO and S. SHIMIZU: Evaluation of a simple technique for abrupt intravenous injection of radioisotope, J.Nucl.Med. 6: 205-209, 1965

38. OLDENDORF, W.H. and M. KITANO: Isotope study of brain blood turnover in vascular disease, Arch.of Neurol. 12: 30-38, 1965

39. OLDENDORF, W.H. and M. KITANO: Radioisotope measure-

ment of brain blood turnover time as a clinical index of brain circulation. J.Nucl.Med. 8: 570-587, 1967

40. OLDENDORF, W.H.: Clinical application of brain blood flow studies, Seminars in Nucl.Med. 1: 107-119, 1971

41. PHELPS, M.E. and J.O. EICHLING: A quick calculation of the vascular mean transit time, J.Nucl.Med. 15,II: 814-817, 1974

42. PLANIOL, T., R. FLORYAC et R. ITTI: La gamma-angioencephalographic vues séquentielles rapides et courbes de transit, Proceedings of the 2nd international symposium on nuclear medecine: 277-288, 1971

43. POWELL, M.R. and H.O. ANGER: Blood flow visualization with the scintillation camera, J.Nucl.Med. 7: 729-732, 1966

44. O'REILLY, R.J., R.E.M. COOPER and P.M. RONAI: Automatic computer analysis of digital dynamic radionuclide studies of the cerebral circulation, J.Nucl.Med. 13: 658-666, 1972

45. O'REILLY, R.J., P.M. RONAI and R.E.M. COOPER: Computer-assisted radioisotope studies with the scintillation camera in cerebrovascular diseases, Proc.Aust.Assoc.Neurol. 9: 227-236, 1973

46. RÖSLER, H., P. HUBER and A. STALDER: Functional radioangiographic studies of cerebral vascular haemodynamics (preliminary report), Neuroradiology 3: 144-149, 1974

47. ROSENTHALL, L.: Radionuclide carotide blood flow evaluation with the gamma-ray scintillation

camera, J. of the Canadian Assoc. of Radiologists 20: 255-258, 1969

48. ROWAN, O., A.M. HARPER, J.D. MILLER, N. CROSS and W.B. JENNETT: The limitations of mode circulation time measurements, in R.W. ROSS-RUSSEL: Brain and blood flow - proceedings of the 4th international symposium on rCBF, London 1970: 39-41

49. SILFVERSKIÖLD, B.P., B. SÖDERBORG and A. KIIBUS: Computer processing of cerebral scintillation camera studies, Acta Nerol.Scand. 47: 209-226, 1971

50. STEIN, M.A.: Delayed appearance of anterior cerebral arteries on isotopic cerebral flow study: a sign of bleeding anterior communicating artery aneurysm, J.Nucl.Med. 15,II: 1217-1219, 1974

51. STEINBACH, J.J. and A.G. MATTER: Alteration of cerebral blood flow study due to anomaloua venous return from upper extremities, J.Nucl.Med. 16: 573, 1975

52. VAN DER ENT, G.M. and VAN DER ZWAAG, P.: Evaluation of the measurement of the cerebral blood flow after the intravenous injection of radioactive agents in patients with cerebrovascular accidents: preliminary results, in J. GOMEZ LOPEZ and J. BONMATI: Radiology, Vol.II - Proceedings of the XIII. International Congress of Radiology, Madrid 1973: 366-371

53. WILLMAN, M.K.: Brain transit time, J. of the Americ. Osteopatic Ass. 72: 1166-1172, 1973

54. ZIERLER, K.L.: Equitations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes, Circ.Res. 16: 309-321, 1965

Lebenslauf

Am 6. März 1953 wurde ich, Hans-Günther Mergenthaler als Sohn des Heinz Mergenthaler, Konditormeister, und seiner Ehefrau, Dr.rer.nat. Martha Mergenthaler geb. Paulen, Studiendirektorin, in Stuttgart geboren.
Vom April 1960 bis zum März 1964 besuchte ich die Grundschule in Waiblingen, trat anschließend im April 1964 in das Staufer-Gymnasium Waiblingen über und bestand dort am 12. Juni 1972 die Reifeprüfung.
Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das Studium der Medizin, bestand am 25. August 1975 in Reutlingen die ärztliche Vorprüfung sowie am 31. August 1976 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Am 15. November 1977 heiratete ich meine Frau, Dr.med. Ulrike Mergenthaler geb. Rohleder.
Den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich am 31. August 1978 wiederum in Reutlingen ab und war daran anschließend vom 16. Oktober 1978 bis zum 23. September 1979 im Rahmen meines Praktischen Jahres in den Fächern Chirurgie und Innere Medizin sowie meinem Wahlfach Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen tätig. Am 24. Oktober 1979 bestand ich dann in Tübingen den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.